

FRÉQUENCE ET INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE INITIALE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX DITS MAJEURS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 DÉCEMBRE 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FEUILLERAT Jean

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Octobre 1937 à TOULOUSE (Hte-Garonne)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963

FRÉQUENCE ET INCIDENCE
DE LA RÉSISTANCE INITIALE
DU BACILLE TUBERCULEUX
AUX ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX
DITS MAJEURS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE
H. HERMANN

Doyen :

J.F. CIER

Membre de l'Institut.
Correspondant de l'Institut.

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-ptysiologie.
CREYSSEL J.	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD M.	Thérapeutique .
VACHON	Pathologie médicale .
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION J.	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
X...	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE A.	Bactériologie
MANSUY	Chirurgie générale
COLLET	Chimie pharmaceutique
SARROUY	Clinique de Pédiatrie
LACROIX	Climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique	MM. JOUVET	Pathologie expérimentale
THIVOLET	Hygiène	PEYRIN	Physique biologique
GARIN	Parasitologie	TOMMASI	Anatomie pathologique
PINET	Electro-radiologie	BUFFARD	Electro-radiologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De SOLLIERS	Chimie analytique	de MOURGUES F.	Stomatologie
TOLOT	Médecine du Travail	NAUSSAC	Maladies infectieuses
DESPIERRES	Médecine générale	REBOUILLAT	Chirurgie générale
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	ROMAGNY	Pédiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie	MM. MALLEIN	Chimie analytique
BRETTE	Thérapeutique	RIFFAT	Hygiène
BOUCHET	Anatomie	FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FAVRE-GILLY	Hématologie	FLANDROIS	Physiologie
GIROD	Histologie et embryologie	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
GRAS	Chimie biologique		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

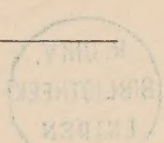
MM. BURTHIAULT	Obstétrique	MM. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
R. FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie	CHASSARD	Electro-radiologie
GUILLEMIN	Chirurgie générale	FAYSSÉ	Orthopédie
JAUBERT de BRAJEU	Chirurgie générale	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
MARION P.	Chirurgie générale	GARDE	Médecine générale
MICHAUD	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophthalmologie
PLAUCHU	Médecine générale	KALB	Pneumo-physiologie
PONT	Médecine générale	LARBRE	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale	MARET	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale	MORNEX	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale	NORMAND	Médecine générale
BONAMOUR	Ophthalmologie	PERRIN A.	Médecine générale
COLIN	Médecine légale	BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
COLOMB	Dermatologie	DUMAS	Stomatologie
de MOURGUES G.	Chirurgie générale	FRIES	Médecine générale
DEVIC	Médecine générale	GARMIER	Obstétrique
DUMONT M.	Obstétrique	LAMBERT	Médecine générale
DURAND	Urologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
FRANCILLON	Chirurgie générale	NOEL	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	ROBERT	Médecine générale
		SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MONNET, Président ; DESPIERRES, VIALLIER-RAYNARD, BETHENOD, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FRÉQUENCE ET INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE INITIALE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX DITS MAJEURS



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 DÉCEMBRE 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FEUILLERAT Jean

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Octobre 1937 à TOULOUSE (Hte-Garonne)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963



A MES PARENTS

A MA FEMME

A Monsieur le Docteur TERRIER

Notre premier Maître.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MONNET

Professeur de Bactériologie

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé DESPIERRES

Il nous a fourni une grande partie de nos documents et nous avons été sensible à l'accueil qu'il nous a réservé dans son Service.

Monsieur le Professeur Agrégé VIALIER-RAYNARD

Il nous a inspiré ce travail et tout au long de son élaboration nous a guidé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Il nous a fourni une partie de la matière de ce travail et nous a aidé de ses précieux conseils.

Nous les remercions de l'honneur qu'ils ont bien voulu nous faire en acceptant de nous juger.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Colonel CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A nos maîtres de la Faculté de Médecine

et des Hôpitaux de Lyon

et de l'Hôpital Militaire Desgenettes

A Mesdemoiselles J. AUGAGNEUR, R. LANERY

Techniciennes au Laboratoire des Mycobactériacées
de l'Institut Pasteur de Lyon

INTRODUCTION

La question de la résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques antituberculeux a fait l'objet d'études multiples qui l'ont envisagée sous des aspects divers. Les notions acquises à ce sujet d'année en année se sont modifiées au fur et à mesure qu'évolue la thérapeutique antibiotique. Par ailleurs les idées reçues actuellement sont loin d'être définitives, c'est pourquoi il n'était peut-être pas inutile de revenir sur ce thème.

On utilise un grand nombre d'antibiotiques pour le traitement de la tuberculose. La plupart de ces substances ont une action purement bactériostatique, quelles que soient les conditions de concentration dans lesquelles elles interviennent. Mais, si quelques-unes ont des propriétés bactéricides *in vitro*, les normes de leur emploi chez l'homme ne leur permettent d'agir, *in vivo*, que par bactériostase comme les précédentes. Cette action de type bactériostatique conditionne le phénomène de résistance des bacilles tuberculeux. En effet, on admet actuellement que ce phénomène est dû à une sélection de mutants constitutionnellement insensibles. Il s'agit là d'un fait d'observation courante lorsqu'on traite des tuberculoses avec une seule drogue pendant de longs mois. Dans ces cas la résistance survient avec une grande fréquence : c'est ce qui se passait aux temps où la streptomycine était le seul antibacillaire connu. La conception qui prit naissance à cette occasion reconnaissait deux possibilités : ou bien la guérison et la disparition rapide des bacilles, ou bien la persistance dans les lésions de bacilles devenus résistants. Cette résistance qui apparaissait comme un caractère acquis, définitif et héréditairement transmissible laissait présager à bref délai l'apparition de tuberculoses initiales (primo-infections et tuberculoses tertiaires) à bacilles résistants qui rendrait vaine toute thérapeutique ultérieure.

Tout ceci s'est trouvé modifié par l'introduction de toute une série d'antibiotiques nouveaux qui, par l'association de plusieurs

d'entre eux permettaient de retarder l'apparition de la résistance. De plus on constatait que chez des sujets antérieurement traités, les bacilles isolés des lésions ne se montraient pas tous également insensibles, tout se passant comme si après une période assez longue de repos thérapeutique les germes redevenaient sensibles. Ces faits conduisirent à abandonner la théorie admise jusqu'alors de la résistance, propriété acquise et génétiquement transmissible, pour la théorie de la sélection de germes aptes, constitutionnellement et génétiquement, à se développer dans des conditions de milieu défavorables, et présents — mais en petit nombre — dans toute population bacillaire. En temps normal ces individus, défavorisés par rapport à leurs congénères, par le jeu des compétitions vitales, se voient libérés par l'action d'un agent inhibant les individus sensibles formant la majorité de la population. Il en résulte un nouvel équilibre de la souche avec prédominance des éléments résistants. Cet équilibre lui-même est susceptible de se rompre si les conditions de milieux changent ; c'est ce qui se passe si l'action de l'antibiotique vient à cesser et crée un milieu de nouveau favorable aux germes sensibles.

La résistance d'une souche est donc habituellement un phénomène acquis dont la conséquence est de faire évoluer l'infection tuberculeuse vers la chronicité, du fait de l'inefficacité de la thérapeutique, et de transformer le malade en source de contagé.

Une seconde forme de résistance est appelée résistance « primitive » ou « initiale » ou encore résistance « d'emblée ». Elle est due à la contamination d'un sujet par des bacilles déjà insensibles provenant d'un malade déjà traité. La contamination peut atteindre :

— Un sujet allergique et on a alors une tuberculose tertiaire débutante à bacilles résistants.

— Un sujet vierge et ce sera une primo-infection initialement résistante.

Ouvrons une parenthèse pour un cas particulier, celui des tuberculoses tertiaires dont les bacilles responsables auraient survécus depuis la primo-infection autrefois traitée. D'après KREIS ces formes seraient loin d'avoir une importance négligeable et pourraient être rencontrées dans l'avenir, de plus en plus nombreuses.

Enfin pour être complet, citons une troisième forme de résis-

tance ; celle-ci est dite « naturelle ». Elle est habituelle chez les espèces de mycobactéries atypiques et chez les bacilles dits paratuberculeux.

La thérapeutique antituberculeuse est utilisée maintenant depuis plus de quinze ans. Les échecs sont nombreux. Faut-il les attribuer à l'augmentation des souches résistantes ? Et plus particulièrement quel est le rôle et l'importance des résistances primitives actuellement ? Nous avons voulu apporter quelques données statistiques relatives à cette dernière question. Le Congrès de l'Union Internationale contre la Tuberculose réuni à Toronto, en 1961, a placé ce sujet en tête de ses préoccupations. Outre le problème du traitement des malades porteurs de bacilles résistants, on est conduit actuellement à reconsidérer le traitement de toute tuberculose fraîchement dépistée ; l'aspect prophylactique enfin ne peut être négligé.

Après un rappel historique des nombreux travaux consacrés aux tuberculoses à bacilles résistants, on envisagera la technique utilisée et la valeur de la notion de résistance sera discutée. La suite de cette étude se divisera en deux parties : l'une relative aux primo-infections et méningites tuberculeuses, l'autre aux tuberculoses tertiaires résistantes d'emblée.

CHAPITRE PREMIER

LES CONTAMINATIONS ET SURINFECTIONS PAR BACILLES RÉSISTANTS AUX ANTIBIOTIQUES

NOTIONS HISTORIQUES

Très rapidement après l'introduction de la thérapeutique antibacillaire, la littérature médicale s'enrichit de toute une série d'observations concernant des formes initiales de tuberculose où les bacilles, avant tout traitement, étaient résistants à un ou plusieurs antibiotiques. A ce propos, observons qu'une période de latence de 3 ou 4 ans s'écoule habituellement entre le début d'utilisation d'un médicament et l'apparition de cas provoqués par des germes que l'on trouve résistants à ce médicament.

1°) Les manifestations de tuberculoses initiales dues à des bacilles streptomycino — et P.A.S. — résistants ont été observées d'abord et sont maintenant bien connues. Résumons brièvement quelques travaux à ce sujet.

BERTOYE A., VIALIER J. et PERRIN —E.F. en 1956, à propos de l'étude de 200 souches isolées de primo-infections de l'enfant retiennent 17 cas (7 %) de streptomycino-résistances d'emblée.

PIERRET R., BRETON A. et GAUDIER B. confirment l'existence de souches résistantes d'emblée au P.A.S. et à la streptomycine tout en qualifiant ces faits d'exceptionnels.

DEBRÉ R., NOUFFLARD H., BRISSAUD H.E. et GERBEAUX J., en 1959, notent sur 394 souches isolées chez les malades non traités 18 cas de résistance à la streptomycine, soit 4,6 %. En

1962, GERBEAUX J., NOUFFLARD H. et Coll., d'après une étude portant sur 237 cas, font état de 5,9 % de souches franchement résistantes et 7,6 % de souches à sensibilité diminuée.

Les chiffres avancés par KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWOLSKI pour 182 souches isolées entre 1955 et 1959, sont plus faibles : 3,8 % pour la streptomycine et 1,6 % pour le P.A.S.

2°) Quant aux cas de contaminations par bacilles résistants à l'isoniazide, on a pu croire un moment qu'ils n'existaient pas. NOUFFLARD H., DEBRÉ R. et FOUSSEREAU S. n'en trouvaient aucun sur 219 souches en 1956. Certains faits expérimentaux permettaient en effet de penser que la virulence des bacilles isoniazido-résistants serait amoindrie pour l'homme (12). Quelques observations particulièrement démonstratives sont venues montrer qu'il n'en était rien.

KLEMM et MEISSNER, en 1956, citent l'observation d'un enfant de 16 mois contaminé sans doute par son frère, qui avait des bacilles résistants à 50 microgrammes d'isoniazide.

MURDOCH et GRANT, celle d'un sujet de 20 ans contaminé par sa sœur dont les bacilles étaient, à la fois isoniazido et streptomycino-résistants.

DUFFOURT A. et VIALIER J. ont observé le cas d'une enfant porteuse d'une dilatation des bronches, vaccinée par le B.C.G. qui présenta une primo-infection clinique et radiologique. La cuti-réaction était fortement positive et un bacille fut isolé de l'expectoration. C'était une souche résistante à plus de 4.000 microgrammes de streptomycine et initialement résistante à l'isoniazide entre 1 et 5 microgrammes. Cette souche avait un pouvoir pathogène nettement diminué, mais, inoculée à forte dose, tuberculisait normalement le cobaye.

Malgré les altérations métaboliques présentées par de tels bacilles, l'expérience actuelle confirme leur caractère pathogène pour l'homme (95, 96, 111). De nombreuses publications de primo-infections et de méningites ne laissent aucun doute sur l'existence et le nombre croissant de telles observations (16, 40, 52, 53, 77, 88, 107, 123).

Après ces quelques données, destinées à montrer comment on prit peu à peu conscience du phénomène et quelle était en gros

son importance jusqu'à ces dernières années, on va reprendre les principaux travaux consacrés plus particulièrement à chacun des trois aspects de la question : primo-infections, méningites et tuberculoses pulmonaires tertiaires.

A) Les primo-infections à bacilles d'emblée résistants.

TARNOUSK (108), en 1953 rapporte deux observations de résistance primaire au cours de primo-infections, dont une chez un enfant vacciné par le B.C.G.

Mlle NOUFFLARD, DEBRÉ R. et FOUSSEREAU S. (87), de 1948 à 1955, ont testé la sensibilité de 430 souches vis-à-vis de la streptomycine et de 217 vis-à-vis de l'isoniazide. Ils observent une diminution nette des résistances primitives à la streptomycine, devenues rares en 1954 et 1955 (4 cas sur 159) de même que le développement de résistances sous traitement. 5 souches sur 217 sont trouvées résistantes à l'isoniazide mais toutes chez des enfants déjà traités par ce médicament. Le développement de résistances à l'isoniazide quoique exceptionnel est possible et se produit alors rapidement.

BERTOYE A., VIALIER J. et PERRIN E.F. (16) ont fait une étude très complète de la question portant sur 218 souches : 7 % de souches streptomycino-résistantes, 2,3 % isoniazido-résistantes (3 souches dont la sensibilité était comprise entre 1 et 5 microgrammes et 2 résistantes au-delà de 10 microgrammes, aucun cas de poly-résistance) soit au total 9 % de résistances d'emblée. Les auteurs ont recherché en outre si l'évolution clinique de ces formes était modifiée en comparant les durées moyennes d'hospitalisation pour 144 malades : 10 mois environs pour les formes sensibles contre 13 mois pour les formes résistantes (primitives ou acquises). Cette similitude d'évolution contraste avec l'exceptionnelle gravité des méningites ou des miliaires tuberculeuses à bacilles résistants.

BRISAUD A.E., KAPLAN A.S., NOUFFLARD H., RAYNAUD J., HANOTEAU J. et PIGNIER J. (18) ont fait une étude bactériologique à propos de 219 souches isolées par tubage gastrique chez 200 malades. Le problème de la contamination par un bacille d'emblée résistant à l'isoniazide est étudié pour 158 souches,

deux souches sont nettement résistantes. Cette contamination est donc possible.

DEBRÉ R., NOUFFLARD H., BRISSAUD H.E. et GERBEAUX J. (40) sur 394 souches isolées, de 1950 à 1957, notent 5,3 % de résistances primitives se décomposant de la façon suivante : streptomycine 4,6 %, isoniazide 3 %, à la fois streptomycine et isoniazide 1,2 %. On assistait à une importante réduction de la fréquence des contaminations par bacilles résistants à la streptomycine, coïncidant avec l'entrée en scène de l'isoniazide, et confirmant l'impression qui se dégagait déjà d'études antérieures. Cette fréquence avait atteint à 1/33 en 1952. Par ailleurs cette étude rapporte 3 cas de contaminations par des bacilles résistants à la streptomycine pour lesquels, l'agent contaminateur, la mère, n'avait jamais reçu de streptomycine mais avait été contaminée vraisemblablement à une époque où les bacilles streptomycino-résistants étaient très répandus.

Comme on devait s'y attendre la résistance à l'isoniazide devait devenir, d'année en année, plus importante que la résistance à la streptomycine. Ainsi de 1955 à 1959, KAPLAN et coll. trouvent 4 souches sur 125 résistants à 1 microgrammes de streptomycine (3,2 %) et 9 souches sur 88 résistants à 0,1 microgramme d'isoniazide (10 %). La statistique de GERBEAUX J., NOUFFLARD H. et coll., en 1962, donne pour l'isoniazide 8,4 % de résistances franches et 13 % de sensibilités diminuées, en ce qui concerne la streptomycine les chiffres correspondants cités plus haut, sont 5,9 % et 7,6 %.

Aux Etats-Unis les primo-infections à bacilles initialement résistants paraissent peu fréquentes. ZITRIN et LINCOLN (123) ont donné en 1961, une importante statistique portant sur 2.500 enfants depuis le début de l'usage de la streptomycine : 14 seulement, soit (0,6 %) ont présenté des bacilles résistants à cet antibiotique, il y eut seulement 7 cas de résistances primaires à ce dernier (0,3 %). Ces chiffres semblent vraiment très faibles et sans rapport avec ceux qui ont été énoncés plus haut. En réalité dans ce travail le pourcentage est exprimé par rapport au nombre total des sujets suivis et non par rapport au nombre de souches obtenues par culture. On peut seulement en déduire qu'il n'est pas fréquent d'obtenir des cultures positives au cours des primo-infections (KREIS (72)). En effet on peut opposer une statistique

due à MEISSNER G. (78) travail d'une grande ampleur, comme le précédent, mais où le pourcentage est rapporté au nombre de souches ayant cultivé. Elle porte sur 1546 cultures obtenues à partir d'enfants ou d'adolescents primo-infectés de 1953 à 1959 : 6 % de souches résistantes dont 2,2 % à la streptomycine, 2,8 % à l'isoniazide, 2,1 % au P.A.S. et 1,2 % pluri-résistantes. Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus dans les statistiques précédentes. Ils sont comparables aux 5,3 % de DEBRÉ et NOUFFLARD, aux 9 % de BERTOYE et VIALIER J., aux 11 % donnés par KAPLAN M., GRUMBACH et DOBROWOLSKI, en 1958.

Pourtant d'autres auteurs obtiennent des pourcentages différents : BURGHARD et PATI, en 1961, constatent 4,7 % de résistances primaires à la streptomycine et 0,7 % seulement à l'isoniazide.

Il faut enfin noter que les évaluations de l'importance des souches à sensibilité simplement diminuée, sont encore plus divergentes selon les auteurs et vont, par exemple, pour la résistance à l'isoniazide (0,1 ou 0,2 microgramme) de 10 % (KAPLAN et coll.) à 39 % (MEISSNER).

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les tuberculoses primaires à bacilles résistants ne présentent pas d'allure clinique particulière ; leur évolution n'est pas plus défavorable et elles guérissent par les thérapeutiques auxquelles elles sont restées sensibles.

B) Les méningites à bacilles résistants.

Au contraire des primo-infections, toutes les observations soulignent l'extrême gravité de ces formes. La fréquence des atteintes méningées par des bacilles résistants d'emblée a été bien étudiée par DEBRÉ R., BRISSAUD H.E. et NOUFFLARD H. (41) qui ont observé leur premier cas en 1949. Sur 10 observations de méningites à bacilles streptomycino-résistants rapportées en 1952 par ces auteurs, la guérison n'a été obtenue que deux fois, dans un cas par l'association streptomycine-P.A.S. par voie générale et locale, dans l'autre par l'association isoniazide-P.A.S. par voie générale seule.

GEBALA A. et Coll. (49) ont étudié le L.C.R. de 325 malades

atteints de syndromes méningés. Ils ont obtenu 71 fois des bacilles acido-résistants. Dans 65 % des cas les bacilles furent trouvés sensibles aux antibiotiques et dans 35 % résistants. On est frappé par une proportion aussi importante de bacilles résistants et les discordances évolutives ; l'évolution de la maladie ayant été sensiblement la même dans les deux groupes.

L'éventualité de méningite à germes isoniazido-résistants est un fait également vérifié par les observations de KAPLAN et Coll. (1 cas), BURGHARD (1 cas).

VIALIER J. en 1958 (123) sur 209 souches isolées de méningites tuberculeuses par culture de L.C.R. de première ponction lombaire ou sous-occipitale, ou inoculation au cobaye a trouvé 9 souches à sensibilité anormalement diminuée à la streptomycine, dans 5 cas il s'agissait de méningite de primo-infection chez des sujets non traités antérieurement. Un sixième malade avait été traité par antibiotiques à la suite d'une pleurésie, la méningite était apparue à la fin et malgré le traitement. Il s'agissait très vraisemblablement d'une souche initialement résistante à la streptomycine et à l'isoniazide. Les trois autres malades avaient été traités pour une tuberculose pulmonaire. Parmi ces souches, 166 ont été testées vis-à-vis de l'isoniazide : 5 avaient une sensibilité diminuée, 3 cas correspondaient à des primo-infections récentes.

L'évolution a été dans l'ensemble défavorable surtout en ce qui concerne les cas isoniazido-résistants.

C) La résistance primitive dans les tuberculoses tertiaires.

En 1950, BRUN, VIALIER, KALB et POMMATAU (24) rapportent un cas de contamination conjugale ; des prélèvements simultanés de l'expectoration du contamineur et du contaminé permirent d'isoler deux souches résistantes à 50 microgram. par millilitre de streptomycine. Le conjoint contamineur était traité par ce médicament depuis plusieurs années pour une tuberculose ouverte. C'était là la première observation rapportée dans la littérature de tuberculose pulmonaire à bacilles résistants d'emblée. Par ailleurs elle mettait en avant le rôle de la contagion tuberculeuse chez un sujet allergique, puisque ce sont les bacilles résistants eux-mêmes — sorte de bacilles marqués — qui firent la

preuve de la nature exogène de l'infection chez la conjointe. On peut même dire, à ce propos que la connaissance des résistances primaires a contribué parmi d'autres facteurs à changer la manière de comprendre la maladie tuberculeuse.

THOMAS O.F., BORTHWICK N.N., HORNE N.N. et CROFTON J.W. (110) rapportent en 1954, 9 observations de tuberculose pulmonaire où les bacilles isolés avant tout traitement étaient insensibles : dans 4 cas à la streptomycine, dans 4 cas au P.A.S. et dans 1 cas aux deux antibiotiques à la fois.

CHAVES A.D., ROBINS A.B., ABELES H., PEIZER L.R., DANGLER G. et WIDELock D. (30) constatent que parmi 555 adultes de New-York, récemment dépistés et hospitalisés, 88 % éliminent des bacilles sensibles et 12 % des bacilles résistants avant tout traitement.

RIST et CROFTON dans leur rapport remis à la Commission des Antibiotiques et de la Chimiothérapie de l'Union Internationale contre la tuberculose en 1958 (94), notent pour 1415 malades non traités de 17 pays différents les fréquences suivantes : 4 % de résistances à la streptomycine, 1,4 % au P.A.S. et 3 % à l'isoniazide avec 6,5 % de souches résistantes à un antibacillaire et 1,5 % à deux.

En Allemagne, MEISSNER G., sur 1233 malades non traités, observés de 1956 à 1959, constate 2,8 % de souches résistantes seulement.

LINZ R. de Bruxelles a testé la sensibilité de 1879 souches de bacilles tuberculeux entre 1953 et 1959. Fréquemment lors du premier isolement les bacilles étaient résistants aux antibiotiques.

En France, sur 707 cultures de malades non traités, admis de 1954 à 1957 dans un service parisien (KREIS, 72), 38 étaient résistantes (5,1 %).

VIALIER J. a étudié (121) la sensibilité des bacilles, isolés de l'expectoration ou du liquide de tubage gastrique dans les trois premiers jours de l'hospitalisation et avant le début du traitement, de 96 femmes en 1956 et 1957 : aucun cas de résistance initiale n'est trouvé. Dans une autre statistique plus récente du même auteur, exprimée dans la thèse de POUGEARD DULIMBERT, il est fait état de 8 % de souches résistantes d'emblée à l'isoniazide.

Plus récemment THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.M., étudient (109) la fréquence, les caractères cliniques et bactériologiques, l'évolution et les conditions d'apparition des tuberculoses à bacilles d'emblée résistants au cours d'une enquête portant sur les étudiants parisiens (1958 et 1959). Chez 123 tuberculeux pulmonaires, pour lesquels la culture a été positive, il a été trouvé 17 souches (14 %) résistantes à un ou plusieurs des antibiotiques classiques. Chez les malades n'ayant jamais reçu d'isoniazide, la fréquence des souches isoniazido-résistantes a été de 9 %. Le taux correspondant pour les souches streptomycino-résistantes a été aussi de 9 %, pour les souches résistantes au P.A.S. de 0,7 %, chez 5 % des malades les souches résistaient à deux agents.

Cliniquement ces formes ne se distinguent en rien des tuberculoses à bacilles sensibles et leur évolution sous chimiothérapie dépend de la qualité du traitement appliqué : sur 11 cas traités initialement par une seule drogue encore active on a observé 5 résultats défavorables. Une source de contagé a été retrouvée chez plus de la moitié des malades (8 fois familiale et 1 fois scolaire). En ce qui concerne la phtisiogenèse 7 cas ont été consécutifs à la primo-infection, 7 cas dus à une réinfection dont 5 d'origine exogène certaine.

Cette constatation d'une telle augmentation des taux de résistance primaire n'est pas isolée. Depuis 1961 les observations se multiplient.

DISSMANN et IGLAUER observent 3 % de résistances d'emblée en 1955, 4 % en 1956, 7 % en 1957, 9 % en 1958.

GANZETTI G.L., CASALONE G. et MANDLER F. (48) apportent la statistique de la clinique phtisiologique de l'Université de Milan pour la période 1957-1960. Dans 14,5 % des cas il existait une résistance primaire à la streptomycine ou à l'isoniazide.

CHAVES A.D., ABELES H., DANGLER G. ROBINS A.B. et WIDELOCK (32) apportent une nouvelle statistique portant sur les souches isolées de 428 New-Yorkais non traités et récemment hospitalisés. 71 avaient une sensibilité diminuée (16 %). Ces auteurs notent une nette augmentation depuis leur précédente étude dans les mêmes conditions et qui avait donné le chiffre de 12 %.

Diverses publications françaises, font état de chiffres parfois discordants, pour la même période. Dans les milieux hospitaliers parisiens BENDA R., FRANCHÉL F., ORINSTEIN E. et DELAVILLE M.R. (7) trouvent moins de 1 % de souches résistantes en 1957 et 1958, 5,5 % en 1959 et 6,8 % en 1960. BERNARD Et. et KREIS B. (15) notent 4,3 % de telles souches en 1955, 6,8 % en 1958. MEYER A. et MAGLOIRE (81) constatent que 12,9 % des souches sont insensibles à 0,1 microgramme d'isoniazide ; BARIETY M., BONNIOT R., BONNAUD G. et SAINT-PAUL M. en trouvent environ 2 %. En milieu sanatorial ROCHER G. et VIALIER J. (98) avancent le chiffre de 9,8 %.

Plus récemment GRUZDEVA N.A. (58) sur 215 malades récents note que 2,75 % seulement expectoraient des germes résistants et 3,75 % des germes modérément ou faiblement résistants. Enfin citons une statistique finlandaise apportée par VISTANEM et RAUNIO (129) avec 4,8 % de souches résistant à un antibiotique et 2 % à deux.

Un bref commentaire s'impose tout d'abord sur les écarts considérables que nous observons dans les chiffres d'un auteur à l'autre. BARIETY M. et coll. en notant le fait préconisent l'utilisation d'une technique de titrage standard afin d'uniformiser les résultats et de les rendre plus facilement comparables. En fait s'il existe des divergences quant à la fréquence des résistances initiales, personne ne met leur existence en doute. Chaque auteur a adopté une méthode, mise au point d'une façon minutieuse, à laquelle il est habitué et dont il connaît les limites et les correspondances cliniques ; c'est pourquoi en fin de compte, elle reste valable. L'uniformisation souhaitée par certains se produit actuellement du fait de l'emploi généralisé des techniques de titrage en milieux solides, il n'est pas dit pour autant que les divergences entre les résultats disparaîtront.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons faire quelques remarques sur l'évolution de la question des résistances primitives vue à travers l'ensemble des travaux rapportés. On peut y distinguer grossièrement trois périodes principales. Au début et corrélativement à l'accroissement des résistances acquises à la streptomycine, c'est le temps des observations des premiers cas encore isolés de résistances initiales (BRUN et VIALIER, TARNOUSK, DEBRÉ, NOUFLARD et coll., THOMAS et coll.) laissant présager l'inactivité du

médicament. Puis vient une deuxième phase, du début de l'introduction de l'isoniazide jusqu'en 1957-1958 ; on constate une réduction importante de la fréquence des contaminations par bacilles streptomycino-résistants, d'où un certain optimisme que la publication des cas incontestables de résistance primaire à l'isoniazide vient tempérer bientôt. Par ailleurs cette période correspond à la publication de statistiques qui tentent de saisir la fréquence globale et les conséquences du phénomène ; on peut citer à ce propos le travail de BOGEN qui a colligé une cinquantaine de statistiques différentes publiées dans le monde, jusqu'en 1958 ; l'ensemble porte sur 17.000 cas et donne, pour chacun des trois antibiotiques majeurs, un pourcentage de résistances primaires chez l'adulte de l'ordre de 3 %. En France plus particulièrement, la moyenne des chiffres donnés à cette époque est environ de 5 %. La troisième période portant sur les 4 ou 5 dernières années est caractérisée par un accroissement considérable des pourcentages que l'on relève dans certaines observations : THILBIER et CANETTI 14 % chez les étudiants, chez l'enfant, KAPLAN 13,7 %, GERBEAUX et NOUFFLARD 14 %. Cette augmentation est dans beaucoup de cas, constatée comparativement à des études antérieures faites par les mêmes auteurs, suivant la même méthode et portant sur des échantillons comparables (CHAVES et coll., BENDA et coll.) BERNARD Et. et KREIS (15) font remarquer que c'est surtout chez les sujets jeunes que les taux sont les plus élevés.

Avant d'en terminer avec ce tour d'horizon et de passer à l'exposé de nos propres résultats, voyons rapidement quelle peut être la fréquence des résistances acquises, à travers quelques-uns des nombreux travaux qui ont été également consacrés à ce sujet :

— MEYER L. et DURAND (80) en 1954, notent que, sur 122 malades entrés en sanatorium en un an, 63 présentaient une expectoration bacillifère. Dans 37 cas (58,7 %) ces bacilles résistaient à 5 ou 10 microgrammes d'isoniazide.

— VIALIER J., en 1956-57, donne 17 % de résistances chez 96 femmes adultes déjà plus ou moins longuement traitées (6,25 % à l'isoniazide, 3,12 % à la streptomycine, 7,3 % au P.A.S. et 3 % à deux agents). Chez des sujets en cours de rechute le pourcentage passe à 41,9 % de résistance à au moins un antibiotique dont 23,2 % à l'isoniazide. Chez des sujets non triés

enfin, les taux sont très variables d'une année à l'autre mais dans l'ensemble élevés (29 % à 52 %).

— HENNEBART A. étudiant 362 tuberculeux adultes contaminateurs possibles, trouve 63 % de souches résistantes (27 % à l'isoniazide et 29,8 % à la streptomycine).

— La statistique la plus récente, due à BERNARD E., KREIS B., PARIENTE D., PIERON R. et PRETET S. (15), porte sur 538 malades hospitalisés pour rechute de tuberculose pulmonaire de 1955 à 1961. La fréquence des résistances s'est accrue depuis 1955 et est restée stable depuis 1957. En 1961 le pourcentage de souches résistantes à un des trois antibiotiques majeurs était de 58 %. Parmi ces souches, 47 % résistaient à la streptomycine, 50 % à l'isoniazine, 18 % au P.A.S., 40 % à l'isoniazide et à la streptomycine, 14 % aux trois médicaments à la fois.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES CONCERNANT LE TITRAGE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La question de la sensibilité ou de l'insensibilité des souches de bacille tuberculeux aux antibiotiques reste toujours très débattue. Des divergences s'élèvent nombreuses entre le bactériologiste et le clinicien. La recherche de la sensibilité des germes, méthode biologique, exprime le résultat d'une mesure in vitro, dans des conditions bien différentes de celles du milieu humain. Elle reste dans tous les cas une interprétation du bactériologiste. Aussi, avant de donner les résultats apportés par nos différentes statistiques, est-il nécessaire de préciser la technique utilisée et les normes déterminant l'interprétation des résultats et le classement des souches.

Si les résultats apportés peuvent être superposables et comparables entre eux, c'est que tous ont été obtenus au moyen d'une technique rigoureuse et appliquée toujours de la même façon.

1) **Prélèvement.**

Les différentes souches étudiées ont été obtenues à partir de produits pathologiques provenant d'enfants, d'adolescents ou d'adultes hospitalisés dans divers services des Hôpitaux de Lyon. Le prélèvement a été effectué au début de l'hospitalisation. Dans

la majorité des cas, c'est l'expectoration elle-même qui a été prélevée ; quand celle-ci se révélait insuffisante, chez les enfants en particulier, on a recouru au lavage d'estomac et c'est le mucus gastrique qui a fourni la matière du prélèvement. En outre, dans un certain nombre de cas le produit a été un liquide céphalo-rachidien, un liquide pleural, un liquide d'hydarthrose.

2) Mode d'isolement de la souche.

Les produits, avant d'êtreensemencés, ont subi un traitement destiné à éliminer la flore microbienne associée. En 1953 et 1954, ce traitement consistait en un contact avec l'acide sulfurique à 15 %. A partir de 1955, selon la méthode préconisée par VIAL-LIER J. et Mlle AUGAGNEUR J. (111, 115, 116), l'acide sulfurique est remplacé par un ammonium quaternaire, le méthosulfate de marnylphényldodecyltriméthylammonium, puis (ce dernier ayant été retiré du commerce) par le céthylméthylcyclohexano-ammonium.

Ces antiseptiques permettent de se débarrasser plus facilement des germes de surinfection, sans pour autant porter atteinte à la vitalité du bacille tuberculeux, comme l'a montré l'expérimentation (127). Par ailleurs les résultats sont équivalents et concordants pour les deux produits.

Après traitement par l'antiseptique le produit estensemencé sur divers milieux solides, milieu de LOEWENSTEIN, de JENSEN ou de COLTSOS. Les boîtesensemencées, placées à l'étuve à 37° et surveillées, étaient primitivement retirées au bout de 60 jours ; depuis 1957 ce délai a été porté à plus de 100 jours. Ces modifications de la technique ont permis d'isoler un certain nombre de souches à métabolisme anormal, provenant souvent de sujets de 2 à 12 ans, et dont quelques-unes se sont révélées résistantes à l'isoniazide (117). Les boîtes ont été retirées de l'étuve dès que les colonies étaient apparentes ; les études ont donc porté sur les colonies apparues les premières, mais on s'est arrangé pour élever des bacilles du plus grand nombre de colonies possible.

Quelques souches ont été isolées à partir du cobaye tuberculisé bien que ce mode d'isolement ait été évité dans toute la mesure du possible. On sait en effet que ce procédé peut donner lieu à

quelques variations, mais toujours dans le même sens d'ailleurs : c'est tantôt la souche isolée par le cobaye, tantôt la souche obtenue par culture directe, qui est la plus résistante (118). Cependant il est parfois nécessaire d'y recourir, lorsqu'il s'agit d'un liquide de méningite ou de tubage gastrique, car le nombre de souches obtenues est beaucoup plus important dans ces cas, soit par passage sur le cobaye que par ensemencement direct. Dans ces circonstances l'ensemencement a été réalisé à partir du ganglion inguinal ou du ganglion lombaire généralement caséux, jamais à partir d'un autre viscère.

Par ailleurs on sait que dans certains produits pathologiques, on peut rencontrer des mycobactéries autres que des bacilles tuberculeux, mycobactéries atypiques, le plus souvent rapoportées insensibles aux antibacillaires et sans rapport avec l'affection présentée par le sujet ; d'où la nécessité d'une identification qui pose peu de problèmes pour les mycobactéries chromogènes, plus difficile en ce qui concerne les mycobactéries non chromogènes. On rappellera en outre, comme l'ont signalé VIALIER J. et BÉR TOYE A., la possibilité de la présence, à la fois, d'une mycobactérie atypique et d'un bacille tuberculeux dans un même produit pathologique. C'est une source d'erreurs supplémentaires.

3) Recherche de la sensibilité.

Cette recherche comporte deux temps.

A) Subculture intermédiaire en milieu liquide de DUBOS, portée à l'étuve à 37° pendant 10 à 12 jours : c'est à partir de ces cultures bien poussées des souches isolées sur milieu solide, que l'on a pratiqué les études de sensibilité suivant donc le mode indirect.

B) A partir de cette subculture, l'ensemencement a été effectué en quantités superposables en milieu de YODJANS sérum de cheval, dans trois séries de tubes correspondant chacune à un des trois antibiotiques, et dans les tubes témoins. Les concentrations suivantes ont été utilisées :

— pour la streptomycine et le P.A.S. : 1, 5, 10, 20, 50, 100 microgrammes ;

— pour l'isoniazide : 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10 et 20 microgrammes.

Après passage à l'étuve à 37°, les tubes ont été examinés entre le 12^e et le 14^e jour, en ne tenant compte que des données de la lecture macroscopique. On a considéré comme poussé tout tube où le développement des colonies atteignait au moins 20 % du témoin ; les colonies en milieu de YOUMANS - sérum de cheval, sont caractéristiques : ce sont de gros grains en suspension dans le milieu de culture.

Les divers procédés employés pour tester la sensibilité des bacilles tuberculeux sont extrêmement divergents.

RIST et CROFTON ont longuement insisté là-dessus (94). Cette technique due au Prof. VIALIER à l'Institut Pasteur de Lyon est la seule qui permette des titrages de sensibilités sur une grande échelle. La mesure directe qui n'a pas été utilisée n'est valable que si l'ensemencement initial est suffisant. Or, les produits reçus au laboratoire sont souvent très pauvres en bacilles, surtout lorsqu'ils proviennent de sujets déjà traités. Par ailleurs les recherches de sensibilité devant se soumettre à un impératif qui est de porter sur la même population bacillaire, il est indispensable d'isoler une souche et de définir ainsi le matériel d'étude avant d'entreprendre le titrage proprement dit. La réalisation de conditions expérimentales parfaites exige des précautions multiples, tant dans le titrage, qu'en ce qui concerne le milieu de culture utilisé l'ensemencement. Il faut recourir à une standardisation rigoureuse de tous les éléments ; la quantité de bacilles ensemencée doit en particulier rester immuable. L'observation de résultats aberrants doit faire rejeter l'ensemble et réviser la technique. Enfin il faut, dans un laboratoire où l'on manipule de nombreuses souches bacillaires, se garder des contaminations et surinfections d'origine exogène.

Seules les souches qui ont été titrées à la fois, mais isolément, à la streptomycine, à l'isoniazide et au P.A.S. ont été retenues. On n'a jamais tenu compte, bien entendu, des titrages effectués vis-à-vis d'une association d'antibiotiques, en particulier de l'association streptomycine + P.A.S. + isoniazide.

Depuis 1962, une autre technique dite « des milieux solides imprégnés » a été préférée ; l'argument principal en faveur de son utilisation systématique est qu'elle permet une appréciation beaucoup plus facile du pourcentage des germes développés.

Aucun des résultats exprimés dans nos statistiques ne relève de cette méthode, mais afin d'étalonner la méthode en milieu liquide et d'essayer d'établir un parallèle entre les deux, on a, pour 382 souches, testé la sensibilité aux trois antibiotiques majeurs selon les deux techniques à partir de la même subculture de DUBOS. L'ensemencement a été effectué à la fois en milieu liquide de YOUNG - sérum de cheval, et sur milieu solide de JENSEN imprégné d'antibiotique ; comme concentrations limites entre sensible et résistant les taux de 1 et 10 microgrammes ont pu être conservés pour l'isoniazide et la streptomycine ; quant au P.A.S. il a fallu adopter le chiffre de 5 au lieu de 10. L'exposé en détail des résultats de cette expérimentation sort du cadre de cette étude et nous devons nous contenter de répartir les souches en sensibles et résistantes d'après inhibition de leur pousse. Pour la streptomycine on a pu constater pour 382 souches 6 divergences (soit 1,5 %) classées résistantes en milieu liquide et sensibles en milieu solide. Pour l'isoniazide on a noté 4 discordances (1 %), 3 souches étaient sensibles en milieu liquide et résistantes en milieu solide, pour une seule ce fut l'inverse. Pour le P.A.S., enfin, les résultats ne sont plus du tout comparables car il y a eu 27 oppositions (7 %), les milieux liquides les faisant tenir pour résistantes et les milieux solides pour sensibles. Il ne paraît pas pour autant nécessaire d'abaisser encore les limites choisies pour les milieux solides, ceci tendant à rejoindre un fait déjà connu, et exprimé par COLETOS : le P.A.S. montre une activité bactériostatique accrue en milieu solide.

4) Interprétation des résultats et valeur de la notion de résistance.

Lorsqu'on veut établir une statistique des souches résistantes aux antibiotiques on pourrait penser simplifier le problème en classant ces souches en sensibles d'une part, résistantes de l'autre, au moyen d'un critère déterminé qui serait la concentration non inhibitrice à partir de laquelle on peut parler de résistance. C'est du reste ce que l'on tente de faire en pratique mais après avoir émis de nombreuses réserves. On sait en effet, à quelles discussions ce sujet a donné naissance et combien il est difficile de donner une limite précise entre les deux catégories. Outre les

difficultés techniques que comporte la mesure de cette limite, on s'est rendu compte que sa signification est loin d'avoir une valeur absolue. Ainsi, dans le cas particulier où l'on se propose d'apprécier l'importance des résistances primitives on verra que cette distinction en deux classes devient insuffisante.

Envisageons tout d'abord le premier problème, c'est-à-dire la fixation du seuil, nous verrons ensuite quelle valeur lui accorder. Pour cela il faudrait avant tout définir le terme de résistance aux antibiotiques. On ne peut pas se permettre de retenir une distinction entre un seuil de résistance bactériologique *in vitro* et un seuil de résistance clinique, *in vivo*. Le titrage bactériologique, directement accessible à nos mesures, n'exprime en fait que la sensibilité d'une souche vis-à-vis d'une concentration d'antibiotique plus ou moins élevée ; il n'y a pas de limites à l'augmentation de cette concentration si ce n'est celles de solubilité du produit. Or, les antibiotiques se comportant toujours comme des toxiques, il n'est pas possible, *in vivo*, d'augmenter indéfiniment leur concentration. La résistance ne se définit donc que du seul point de vue clinique, en tant que concentration maxima que l'antibiotique considéré peut réaliser au niveau des viscères. Dans les meilleurs conditions, si cette concentration est impuissante à inhiber la multiplication du bacille *in vitro*, elle le sera de même *in vivo* et la souche sera dite résistante. Le problème réside donc « dans l'établissement d'une correspondance entre la concentration d'antibiotique nécessaire pour obtenir une bactériostase *in vitro* et la concentration nécessaire pour obtenir la même bactériostase *in vivo* et la possibilité de l'obtenir » (VIALIER J., 121).

La méthode du dosage biologique de l'activité bactériostatique du sérum sur une souche sensible au médicament étudié, a fait réviser ultérieurement les chiffres donnés comme limite de résistance (8, 23, 63). Il faut noter cependant avec RIST N. que les concentrations mesurées au niveau du sérum ne sont, au mieux, qu'un reflet des conditions existantes au niveau même des viscères, du poumon en particulier et à propos desquelles on ne sait pratiquement rien. La possibilité de sensibilité indiquée sera donc souvent plus faible *in vivo* qu'*in vitro*. VIALIER J. donnait, en 1958, les chiffres suivants :

- 10 microgrammes pour la streptomycine et le P.A.S.
- 1 microgramme pour l'isoniazide ;

pour les antibiotiques de relais il retenait :

- 10 microgrammes pour la viomycine,
- 20 microgrammes pour la cyclosérine,
- 10 microgrammes pour l'éthionamide,
- 10 microgrammes pour la Kanamycine.

Actuellement on définit pour chaque antibiotique deux chiffres. Le premier représente la concentration maxima à laquelle les souches sauvages, non encore soumises à l'agression antibiotique, voit leur multiplication entièrement inhibée ; le second représente celle à partir de laquelle leur croissance *in vitro*, fait présager une résistance certaine *in vivo*. On retient donc en définitive : isoniazide 0,05 et 1, streptomycine 1 et 10, P.A.S. 1 et 10.

Ce sont des valeurs que nombre d'auteurs trouvent élevées mais que nous conserverons car elles correspondent aux conditions les meilleures.

Des méthodes différentes font adopter des critères différents ; ainsi GERNEZ-RIEUX et coll., CANETTI, RIST, donnent des concentrations critiques de 0,2 pour l'isoniazide, 4 pour la streptomycine, 0,50 pour le P.A.S. et une proportion minima de bacilles exigée de 1 %. Ceci pour donner un ordre de grandeur des divergences que l'on peut observer si on ne regarde que les chiffres. Cela n'a d'ailleurs pas d'importance si la technique suivie reste toujours la même et permet de donner des résultats comparables entre eux. En fait, ce qui est important n'est pas tant le degré de résistance que l'apparition d'une résistance, « transformation du métabolisme bactérien qui fait échapper la souche à l'action de l'antibiotique ». En effet il n'y a pas de barrière entre une résistance modérée et une forte résistance : une souche devenue apte à résister à 5 microgrammes le deviendra encore plus facilement à 10 microgrammes ou plus. Dans ces conditions KREIS (71) écrit à propos des taux cliniquement significatifs que toute souche bactériologiquement résistante est résistante en clinique, que la résistance n'entraîne pas l'inactivité du traitement, mais que son apparition est la conséquence du manque d'efficacité de ce dernier. Quant au degré de la résistance, ajoute-t-il, il traduit seulement le niveau de concentration de l'anti-microbien : si une souche comporte des germes résistants à 2 microgrammes, c'est que la concentration est restée inférieure à 2 microgrammes. Deux conséquences sont à tirer. D'une part, il va exister des cas

où le traitement entretient une concentration insuffisante à inhiber même les germes sensibles (cas d'un foyer peu perméable par exemple) ; dans ces conditions où le traitement est totalement inactif, la résistance n'a aucune raison d'apparaître et c'est là l'explication du paradoxe de la persistance dans l'expectoration de quantités importantes de bacilles sensibles, malgré des traitements prolongés. D'autre part, si la résistance apparaît, c'est la preuve d'une certaine efficacité du traitement vis-à-vis des bacilles sensibles et insuffisance vis-à-vis des résistants : d'où les guérisons de cas à germes modérément résistants ; pour une raison quelconque la concentration vient à être augmentée au niveau du foyer : augmentation des doses, modification du rythme d'administration, association d'un médicament nouveau qui fait disparaître les germes résistants alors que le premier produit reste actif sur les germes sensibles.

Un dernier point reste à envisager à propos de l'interprétation des résultats bactériologiques, c'est l'appréciation de la fraction de population bacillaire affectée par la résistance. En effet, un prélèvement effectué en cours de traitement, et montrant la présence de quelques rares colonies résistantes n'a pas de signification péjorative mais prouve — on l'a vu — le passage du médicament dans les lésions ; si, au contraire, on assiste au développement de nombreuses colonies de bacilles résistants, l'arrêt du traitement devenu inutile s'impose. Cette question du nombre de colonies requis, en présence de la concentration critique, pour que la culture soit considérée comme positive, est très discutée ; il est très difficile d'apprécier la richesse d'une culture en milieu liquide et c'est ce qui a conduit à adopter la technique de recherche en milieu solide. Quoi qu'il en soit et devant la nécessité de se fixer une limite, VIALIER J. exige que le développement de la souche atteigne au moins 20 % du témoin, pour que celle-ci soit déclarée résistante aux concentrations retenues par ailleurs. Ce pourcentage qui peut paraître élevé, comme les valeurs-seuils définies plus haut, se justifie en pratique par la concordance observée dans l'ensemble entre la bactériologie et la clinique.

S'il existe une discordance entre les résultats de la mesure *in vitro* et l'évolution clinique du malade traité, elle peut être due à divers facteurs. RIST et CROFTON (94) les citent.

1° Un seuil trop élevé a été choisi pour interpréter les mesures in vitro.

2° La souche initiale était réellement sensible mais l'association médicamenteuse a été mal choisie, ou mal dosée, et la résistance s'est développée au cours du traitement avant que ne parvienne une réponse du laboratoire, toujours en retard sur l'évolution bacillaire.

3° Le malade n'a pas suivi les prescriptions. On peut aussi faire intervenir, après élimination des causes précédentes, la capacité d'inactivation des médicaments développée par le malade ou le type anatomique des lésions ; ce dernier facteur peut parfois tenir une grande place.

En définitive et pour terminer cette discussion nous pouvons dire, qu'au moment où la majorité des bactériologistes pensent que le taux de l'insensibilité n'a qu'une importance très relative, il semble vain de vouloir fixer une limite entre sensibilité et insensibilité, essentiellement variable selon les sujets et les conditions d'application de la thérapeutique. Et même s'il était possible de déterminer avec exactitude les conditions de concentration régnant à l'intérieur des viscères, et de ne considérer comme résistantes, que les souches pour lesquelles les tests pratiqués in vitro permettent d'affirmer la parfaite insensibilité in vivo, ce serait une grave erreur de ne pas tenir compte aussi de celles, qui, in vitro, sont inhibées à des concentrations inférieures à la limite tout en ayant perdu leur sensibilité originelle à l'antibiotique. Sous l'influence d'un traitement appliqué avant la connaissance de l'antibiogramme, ces souches risquent d'atteindre très vite le seuil limite, l'insensibilité relative de se transformer en résistance franche. L'action de l'antibiotique ne sera plus alors que partiellement efficace et limitée dans le temps.

Nous estimons en conclusion que nos résultats peuvent être valablement interprétés et comparés dans l'ensemble de nos statistiques. Si on les compare à d'autres travaux les chiffres avancés peuvent paraître peut-être un peu excessifs surtout en ce qui concerne le P.A.S.

CHAPITRE III

SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLES TUBERCULEUX ISOLÉS DE PRIMO-INFECTIONS ET DE MÉNINGITES TUBERCULEUSES

Les travaux consacrés à la résistance des bacilles responsables de tuberculoses initiales de l'enfant sont moins nombreux que les travaux étudiant cette question chez l'adulte. Nous avons cité les principaux au chapitre I. Dans un de ceux-ci, GERBEAUX J. et NOUFFLARD H. font remarquer pourtant que l'enfant réunit des conditions particulièrement favorables à l'étude des résistances primaires : contamination récente à partir de sources relativement faciles à repérer, absence de traitement antérieur plus aisément contrôlable que chez l'adulte.

Ce chapitre va être divisé en deux parties :

— Etude des primo-infections à bacilles résistants au cours des trois dernières années, dans un groupe de 322 enfants nouvellement dépistés et hospitalisés dans un service spécialisé.

— Etude de la sensibilité des souches isolées de 62 méningites tuberculeuses, chez des enfants ou adultes hospitalisés au cours des mêmes années dans divers services des Hôpitaux de Lyon.

A) Les primo-infections à bacilles d'emblée résistants.

Notre étude porte sur 322 enfants atteints de primo-infection tuberculeuse récente sans miliaire, ni méningite et entrés en 1960, 1961 et 1962 dans le service du Prof. BÉTHENOD. Ce

service reçoit les enfants primo-infectés venant de divers services de Pédiatrie des Hôpitaux de Lyon.

Le bacille tuberculeux a été recherché systématiquement à l'arrivée, par tubage avec culture et inoculation répétés 3 jours de suite. Quand l'un de ces tubages se révélait positif, une seconde série de trois tubages était pratiquée pour vérifier la persistance de l'élimination bacillaire et ainsi de suite jusqu'à la négativation.

127 fois un bacille a été isolé, soit dans 39,4 % des cas. On sait, en effet, que les chances de découvrir un B.K. sont très variable avec les formes cliniques et radiologiques. Ainsi sur les 322 enfants étudiés, la fréquence des tubages positifs a été de 10 % dans les formes à radiographie normale, 30 % environ dans les cas de complexe primaire ou de pleurésie et de 65 % dans les cas de condensations segmentaires.

Chaque fois qu'une souche a été isolée, sa sensibilité a été testée vis-à-vis des trois antibacillaires majeurs. Et nous sommes en fin de compte, amenés à retenir 103 souches provenant de sujets n'ayant pas été traités antérieurement. Les résultats sont consignés dans le tableau n° 1. On a divisé ce tableau en 3 parties de haut en bas, afin de distinguer 3 catégories de souches. La première partie donne le nombre des souches restées très sensibles à l'action des trois antibiotiques. Dans la seconde on trouve un groupe de souches qui ont perdu une partie de leur sensibilité initiale, c'est-à-dire insensibles in vitro à des concentrations de 0,1 microgramme d'isoniazide et 1 microgramme de streptomycine ou de P.A.S. mais dont la croissance est inhibée par des concentrations 10 fois supérieures. Enfin dans la troisième partie, sont notées les souches dont la sensibilité dépasse les seuils de résistance que nous avons définis au chapitre II, c'est-à-dire 1 microgramme pour l'isoniazide et 10 microgrammes pour la streptomycine et le P.A.S.

41 souches seulement sur 103 (soit 39,85 %) ont conservé une sensibilité parfaite aux antibacillaires. Les souches du second groupe dont on rencontre un nombre considérable (55,30 %) doivent être considérées comme sensibles à l'action des antibiotiques in vivo ; mais si le traitement est mal conduit ou mal dosé, elles peuvent acquérir rapidement une insensibilité totale. Le nombre des souches dont la résistance peut avoir des conséquences clini-

ques immédiates est beaucoup plus réduit. 5 seulement entrent dans cette catégorie ; le pourcentage de résistances primitives

TABLEAU I

Années	1960	1961	1962	Total
Nombre de souches	25	36	42	103
Souches parfaitement sensibles aux 3 antibiotiques	9	13	19	41 (39,85 %)
Souches résistant à 0,1 mcg d'I.N.H..	7	7	6	20 (19,41 %)
Souches résistant à 1 mcg de Strepto	1	3	3	7 (6,79 %)
Souches résistant à 1 mcg de P.A.S...	1	3	6	10 (9,71 %)
Souches résistant à 0,1 mcg d'I.N.H. et 1 mcg de Strepto	0	3	1	4 (3,79 %)
Souches résistant à 0,1 mcg d'I.N.H. et 1 mcg de P.A.S.	1	0	4	5 (4,85 %)
Souches résistant à 1 mcg de Strepto et 1 mcg de P.A.S.	1	3	2	6 (5,82 %)
Souches résistant à 0,1 mcg d'I.N.H., 1 mcg de Strepto, 1 mcg de P.A.S.	2	3	0	5 (4,85 %)
Souches résistant à 1 mcg d'I.N.H...	0	0	1	1 (0,97 %)
Souches résistant à 10 mcg de Strepto	1	1	0	2 (1,94 %)
Souches résistant à 1 mcg d'I.N.H. et 10 mcg de Strepto	1	0	0	1 (0,97 %)
Souches résistant à 1 mcg d'I.N.H. et 10 mcg de P.A.S.	1	0	0	1 (0,97 %)

observé est donc de 4,85% avec 2,91% de souches résistantes à l'isoniazide et 2,91 % à la streptomycine. On peut comparer avec la statistique publiée en 1956 par BERTOYE A. et VIALIER J. (16) qui porte sur une population assez semblable du point de vue recrutement. Nous constatons une régression importante de la résistance à la streptomycine qui passe de 7 % à 2,91 % ; pour l'isoniazide, on note au contraire une certaine augmentation (2,30 % et 2,91 %). Dans l'ensemble, il y a plutôt diminution de la fréquence globale (9 % chez BERTOYE et VIALIER). Par ailleurs, nos chiffres suivent d'assez près ceux de MEISSNER G (78), mais on peut contester ici la validité de la comparaison.

Les 5 souches résistantes ont toutes été isolées chez des sujets

non traités, ou n'ayant reçu le médicament considéré que pendant un temps très court. Nous allons résumer brièvement les observations correspondant à ces cinq cas.

OBSERVATION I

Enfant de 3 ans contaminé par le père traité depuis 9 mois à domicile par isoniazide et streptomycine. Présentait une pleurésie.

Bacilles résistants à 1 mcg d'I.N.H. et 100 mcg de streptomycine.

Evolution : nettoyage sans séquelle.

OBSERVATION II

Enfant de 7 mois contaminé par le père porteur d'une tuberculose pulmonaire grave.

Condensation segmentaire.

Bacilles résistants à 1 mcg d'I.N.H. et 100 mcg de P.A.S.

Nettoyage sans séquelle.

OBSERVATION III

Enfant de 2 ans pour lequel on n'a pas trouvé de source de contagé.

Condensation du segment de Fowler.

Bacilles résistants à 100 mcg de streptomycine.

Séquelles rétractiles.

OBSERVATION IV

Enfant de 9 mois contaminée par un grand-père (tuberculose pulmonaire) ou par la mère (pleurésie découverte en même temps que la primo-infection de sa fille).

Volumineuse condensation ventrale supérieure droite.

Bacilles résistants à 50 mcg de streptomycine.

Nettoyage sans séquelle mais élimination bacillaire prolongée. Bronchoscopie négative.

OBSERVATION V

Enfant de 3 ans contaminée par le père présentant une tuberculose pulmonaire traitée à domicile.

Adénopathies interbronchiques et chancre sus-diaphragmatique droit.

Bacilles résistants à 1 mcg d'I.N.H. (et de sensibilité limite au P.A.S.).

Nettoyage complet par I.N.H. et P.A.S., mais persistance de l'élimination bacillaire pendant 2 mois. Bronchoscopie négative.

Ces malades présentaient donc des manifestations importantes

puisque l'on relève : 3 condensations, 1 pleurésie et 1 complexe primaire. A cela rien d'étonnant puisque l'on sait que plus la primo-infection est bénigne, moins l'élimination bacillaire est fréquente. Mais il faut remarquer qu'un certain nombre de souches résistantes ont pu nous échapper, qui provoquaient de simples virages d'allergie sans élimination de bacilles.

L'évolution de ces primo-infections à bacilles résistants ne se distingue pas des autres. En particulier le nettoyage complet de la condensation du 2^e sujet a été obtenu par le traitement classique. La pleurésie a aussi très bien guéri malgré une résistance double à la streptomycine et l'isoniazide. Notons cependant que la primo-infection, où la guérison spontanée est assez fréquente, permet mal d'apprécier l'efficacité ou non d'un traitement.

Trois cas particuliers ont pourtant retenu notre attention par leur évolution anormale.

Le premier est représenté par la condensation du segment de FOWLER à bacilles streptomycino-résistants, la guérison a été obtenue mais avec des séquelles rétractiles ; une guérison avec séquelles sur trois condensations n'est d'ailleurs pas un chiffre plus mauvais que celui qui est obtenu dans le traitement des condensations en général et on ne peut conclure à la seule responsabilité des bacilles résistants.

Les deux autres cas remarquables étaient caractérisés par une élimination bacillaire prolongée, alors que la bronchoscopie ne montrait ni granulome, ni fistule pouvant expliquer cette persistance (obs. IV et V). GERBEAUX J. et NOUFFLARD H. ont attiré l'attention sur le fait que les enfants traités par un médicament que la résistance de leurs bacilles devait rendre inefficace, restaient longtemps bacillifères plus souvent que les autres.

La source de contamination a pu être retrouvée 4 fois ; dans trois cas il s'agissait du père ; pour le quatrième on peut incriminer soit le grand-père, soit la mère de l'enfant, en notant que seul le grand-père avait été traité. Certains auteurs ont déjà mis en évidence la possibilité de transmission des germes résistants de sujet à sujet ; il n'a pas été possible de l'établir ici avec certitude.

Une étude statistique des tuberculeux pulmonaires éliminant des bacilles résistants sera donnée dans le chapitre suivant. Ces malades représentent les contaminants possibles pour le groupe

étudié ici. On est frappé par la différence de fréquence entre les deux catégories ; en effet les plus forts pourcentages de tuberculoses initiales de l'enfant à bacilles résistants, relevés dans la littérature, restent très inférieurs à la proportion des adultes tuberculeux porteurs de tels bacilles.

HENNEBART A. (61) étudiant 362 tuberculeux adulte trouve 27 % de souches résistantes à l'isoniazide et 29,8 % à la streptomycine. Parallèlement un groupe de 50 enfants non traités n'indiqueraient que 2 % de souches insensibles à la streptomycine ou à l'isoniazide.

KAPLAN, sur 415 primo-infections ne trouve que dans 1/3 des cas une contamination par un adulte ayant été soumis à un traitement anti-tuberculeux.

Dans la statistique que nous apportons on trouvera chez les tuberculeux chroniques 37 % ou 38 % des souches résistant à un antibiotique au moins, tandis que la fréquence des résistances primitives dans la primo-infection n'est que de 4,85 %.

Pour expliquer cette disproportion on peut faire intervenir un certain nombre de facteurs :

— Les enfants sont beaucoup plus souvent infectés par des tuberculeux qui s'ignorent et qui de ce fait ne sont pas traités.

— D'autre part on peut invoquer ici l'atténuation de la virulence des bacilles isoniazido-résistants ; en effet des germes à pouvoir pathogène faible, même s'ils parviennent à infecter un sujet neuf, ne provoqueront qu'une primo-infection peu sévère ne s'accompagnant pas d'élimination de bacilles.

— Enfin un autre phénomène biologique peut intervenir : l'hétérogénéité des populations bacillaires ; au sein d'une même souche on peut avoir un mélange de bacilles sensibles et de bacilles isoniazido-résistants et ce sont parfois les premiers seulement que l'on retrouvera chez le contaminé comme GERBEAUX, NOUFFLARD et coll. ont pu le démontrer dans un cas.

En conclusion nous noterons que la fréquence des résistances primaires dans les tuberculoses initiales de l'enfant est encore assez faible mais que plus de la moitié des enfants sont contaminés par des germes déjà relativement insensibles à au moins un antibacillaire.

L'incidence clinique actuelle de ces faits est assez faible puis-

qu'ils n'empêchent pas de voir se concrétiser les deux espoirs que l'on mettait dans le traitement systématique de la primo-infection : mettre à l'abri des disséminations hématogènes précoces (méningites surtout) et réduire le nombre des tuberculoses tertiaires de l'enfant. Mais le véritable problème se situe dans l'avenir en cas de reprise d'évolution de la maladie tuberculeuse ; on est ainsi conduit à pratiquer l'examen bactériologique systématique avec antibiogramme pour toute primo-infection, afin de mettre en jeu un traitement correct n'offrant pas de fausse sécurité.

B) Les méningites à bacilles résistants.

Dans le cadre des tuberculoses primo-secondaires à bacilles résistants on doit faire une place à part aux localisations méningées. La mortalité par méningite tuberculeuse a considérablement diminué depuis l'avènement des antibiotiques, de l'isoniazide principalement. Elle tendait même à s'annuler dans les cas dépistés et traités précocément. Malheureusement l'apparition des formes à bacilles d'emblée résistants est venue reposer le problème thérapeutique avec une acuité particulière. En effet, malgré l'utilisation d'associations d'antibiotiques à fortes doses introduites par des voies multiples, l'évolution aboutit trop souvent à la mort ou à une guérison longue à obtenir et entachée de graves séquelles.

La fréquence exacte de ces formes est difficile à apprécier car le nombre de cas rapportés dans la plupart des travaux publiés est relativement réduit. La résistance à la streptomycine ou à l'isoniazide n'est en tous cas pas exceptionnelle et constitue un facteur d'aggravation considérable.

VIALIER J. (123) a publié en 1958 une statistique importante avec 209 souches isolées de liquides de méningites d'enfants et d'adultes. Douze malades (soit 5,74 %) avaient des bacilles résistants : 3 à l'isoniazide, 7 à la streptomycine et 2 aux deux médicaments à la fois. Trois de ces sujets étaient des tuberculeux pulmonaires de longue date, déjà plus ou moins traités ; pour les autres il semble que l'on soit autorisé à parler de résistance primaire. Du point de vue de l'évolution clinique, il y eut seulement 4 guérisons, 3 décès (soit 25 %), et 5 résultats peu satisfaisants

(guérison avec hydrocéphalie, survie sans amélioration après un an de traitement, ou séquelles psychiques graves).

Les résultats sont semblables dans une étude de SEDALLIAN P., MEGARD M. et GUILLOT M. (100) portant sur 100 méningites tuberculeuses de l'adulte. Parmi 67 souches testées 47 avaient une sensibilité normale. 17 étaient résistantes soit à la streptomycine (2), soit à l'isoniazide (1), soit au P.A.S. (12), soit à la streptomycine et à l'isoniazide (1), soit à la streptomycine et au P.A.S. (1) ; il y eut dans ce groupe 9 guérisons normalement obtenues et complétées, 5 évolutions compliquées et trois décès. Chez trois malades les bacilles étaient résistants aux trois médicaments à la fois : deux sont morts, le troisième a guéri avec d'autres antibiotiques. La mortalité en cas de résistance a donc atteint 25 % tandis qu'il n'y eut que 7 décès. (soit 14,89 %) dans le groupe des sujets porteurs de bacilles sensibles.

Chez l'enfant l'éventualité d'une résistance pèse encore plus lourdement sur le pronostic, comme il apparaît dans une statistique apportée par JEUNE, MONNET, LARBRE et BETHENOD aux Assises de Médecine en 1960. Les auteurs ont colligé 200 cas de méningite tuberculeuse de l'enfant (1952 à 59), un bacille a pu être isolé 139 fois et sur 84 souches dont la sensibilité a été testée, 12 ont été trouvées résistantes (soit 14,28 %) : 4 à l'isoniazide, 6 à la streptomycine et 2 à l'isoniazide et à la streptomycine. On enregistra 17 décès chez les sujets porteurs de germes sensibles et 7 dans le groupe à bacilles résistants, soit une mortalité de 23,61 % et 58 % respectivement.

Notre statistique, résumée dans le tableau 2, porte sur 62 souches isolées de 62 méningites en 1960, 1961 et 1962 dans divers services des Hôpitaux de Lyon.

		TABLEAU II									
Concentration en mcg/ml		Streptomycine					I.N.H.				
		1	5	10	20		0,05	0,1	0,5	1	
1960.	18 souches	11	7	—	—	—	6	3	8	—	1
1961.	22 souches	15	6	—	—	1	6	6	9	—	1
1962.	22 souches	17	4	—	—	1	9	9	4	—	—

Chez 4 malades (6,45 %) on a isolé des bacilles résistants : 2

à plus de 20 microgrammes de streptomycine et 2 à plus de 1 microgramme d'isoniazide. On n'a pas rencontré de souche résistante à la fois aux deux médicaments. Le nombre de souches considéré est trop faible pour tirer des conclusions définitives, il ne peut s'agir que d'indications. La fréquence des méningites à bacilles résistants trouvée ici n'est pas très élevée, comparée aux chiffres avancés dans les deux études précédentes ; elle est du même ordre que celle qui a été observée par VIALIER J. Le nombre de souches isoniazido-résistantes est peut-être plus intéressant à considérer ; on peut penser en effet qu'une augmentation rapide de ces souches ne manquerait pas de se manifester même pour 62 cas. Or, nous en observons seulement 3,22 % (contre 7,30 % en moyenne dans les deux statistiques précédentes). Il semble donc que l'on puisse parler de stabilisation à ce propos.

Les résultats se sont révélés aussi décevants qu'ailleurs. Sur trois malades dont l'évolution a pu être suivie, on compte un décès, une guérison sans séquelles mais difficilement obtenue avec d'autres antibiotiques et une évolution compliquée ayant nécessité une intervention neurochirurgicale.

Afin d'expliquer la faible gravité des primo-infections à bacilles résistants, on peut invoquer plusieurs raisons et parmi elles la virulence atténuée expérimentale des bacilles isoniazido-résistants dépourvus de catalase. Mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à ces derniers une pathogénicité normale dans certaines conditions particulières : entre autres lorsqu'ils sont introduits dans le cerveau ou les méninges. GERBEAUX, NOUFFLARD et coll. (55 bis) ont rapporté le cas d'un enfant atteint de méningite très grave à bacilles résistants à la streptomycine et à l'isoniazide et dont le pouvoir pathogène pour le cobaye était nul ; d'autres auteurs ont signalé des faits semblables.

Ici, le problème posé est essentiellement thérapeutique. Il importe peu que la résistance découverte quand la méningite se déclare soit primitive ou secondaire, le pronostic étant tout aussi sombre dans les deux cas. Il se pose aussi pour les souches à sensibilité émoussée : plus de 27 % l'étaient à la streptomycine et 34 % à l'isoniazide dans la statistique apportée. Vu le risque encouru, on ne peut négliger aucune des précautions destinées à éviter que cette insensibilité ne devienne résistance totale, surtout

en ce qui concerne l'isoniazide. C'est pourquoi de nombreux auteurs recommandent, dès maintenant, l'adjonction systématique d'un quatrième antibiotique — éthionamide en principe — à la triade classique, pour le traitement d'attaque de la méningite tuberculeuse.

CHAPITRE IV

SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLES ISOLÉS DES TUBERCULOSES PULMONAIRES TERTIAIRES

Dans ce chapitre, nous allons donner deux statistiques. L'une représente la fréquence et la répartition de la résistance aux antibacillaires majeurs des souches isolées de sujets non triés, hospitalisés pour tuberculose pulmonaire dans les différents Hôpitaux de Lyon. La seconde étudie la sensibilité initiale de souches isolées chez des malades non traités et entrants dans le service hospitalier du Professeur DESPIERRES.

A) Sensibilité des souches isolées des malades non triés.

Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 3. Les valeurs qui y sont indiquées représentent des pourcentages. Les souches ont été notées dans l'ordre d'arrivée au laboratoire des produits pathologiques, à dater du 1^{er} Janvier de l'année considérée et sans qu'aucune sélection soit opérée. Il peut donc s'agir aussi bien de sujets n'ayant jamais été traités, que de sujets en cours ou en fin de traitement ou déjà traités antérieurement et hospitalisés pour rechute. En fait la plus grande partie d'entre eux présentaient des lésions cavitaires, dont de nombreuses formes chroniques et récidivantes plus ou moins longuement traitées avec des résultats divers. On n'a retenu ici que les souches obtenues par ensemencement direct de l'expectoration de ces malades

qui représentent de ce fait, une source de contag de première importance.

En 1953, 1954 et 1955 seules 218, 418 et 489 souches ont été testées. A partir de 1956 la statistique a porté sur les 500 premières souches isolées chaque année à partir du 1^{er} Janvier. Il n'a été tenu compte cependant que d'une seule souche par nom, toutes par conséquent concernant des sujets différents. On a donc isolé au total 4.631 souches correspondant à 14.893 titrages de sensibilité. Notons enfin un élément susceptible de fausser, dans une certaine mesure, les résultats au moins pour les premières années ; en effet, on a probablement, à cette époque, adressé de

TABLEAU III

Années	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
Nombres de souches testées	218	428	485	500	500	500	500	500	500	500
Sensibles aux 3 A.B.	55,9	47,8	60,9	57,6	58	71,2	61,2	62,6	62	71,6
Résistantes au moins à 1 A.B.	44,1	52,2	39,1	42,4	42	28,8	38,8	37,4	38	28,4
Résistantes à I.N.H. Sensibles aux 2 autres	15,8	20,08	20,08	22,6	21,2	20,4	26	22,6	22	14,2
Résistantes à I.N.H. et P.A.S. Sensibles à Strepto	4,19	5,6	2,8	3,4	1,8	0,8	1,8	2,4	4	1,2
Résistantes à I.N.H. et Strepto. Sensibles à P.A.S.	3,72	6,07	5,3	4,6	8,2	3,2	4,8	5	5,6	3,4
Résistantes à Strepto. Sensibles à I.N.H. et P.A.S.	5,5	4,4	2,67	3,6	5,6	3,2	2,8	3	2,6	3,8
Résistantes à Strepto et P.A.S. Sensibles à I.N.H.	3,2	3	1,23	0,8	1	0	0	0,2	0,6	0,6
Résistantes à P.A.S. Sensibles aux autres.	10,2	8,8	3,5	5	2,4	1	2,2	1,8	0,6	2,4
Résistantes aux 3 A.B.—	2,79	3,9	2,47	2,2	1,8	0,2	1,2	1,8	2,6	2,8

préférence au laboratoire les produits pathologiques des sujets chez lesquels on obtenait de mauvais résultats afin que la découverte d'une résistance vienne expliquer l'insuccès de la thérapeutique. On peut expliquer peut-être par là quelques-unes des variations observées.

Quoi qu'il en soit en 1960, 1961 et 1962, on note parmi les souches isolées 37,4 %, 38 % et 28,4 % des souches résistantes à un antibiotique au moins. Ces chiffres sont comparables à ceux de travaux analogues comme on l'a vu au chapitre I.

Une analyse du reste du tableau ne montre rien d'extraordinaire mais vient confirmer les données classiques.

Le 1^{er} Janvier 1958 paraît, à première vue, séparer deux zones en ce qui concerne les souches résistantes à au moins un agent, la moyenne des taux étant plus élevée avant cette date qu'après. Nous pensons en avoir trouvé la raison dans ce qui a été dit plus haut. L'évolution inverse du nombre des souches sensibles aux trois antibiotiques apparaît moins nettement.

Pour l'ensemble des souches résistantes, le contingent principal est fourni par les souches isoniazido-résistantes dont le taux se maintient autour de 20,5 % dans le cas de monorésistance et de 30 % dans le cas de résistance combinée avec la streptomycine ou le P.A.S. ou les deux. Le nombre de ces souches résistantes à l'isoniazide ne paraît pas avoir varié ici, ni dans un sens, ni dans l'autre depuis 1953, puisque les valeurs notées pour ces 9 années sont assez bien groupées ; ceci traduirait, s'il était besoin de le prouver encore, que la résistance à l'isoniazide s'installe rapidement et n'est pratiquement pas influencée par l'emploi de ce médicament en association avec d'autres. Au contraire, l'emploi en association retarde l'apparition des résistances à la streptomycine ou au P.A.S. : on s'aperçoit en effet d'une diminution du nombre des souches résistantes à la streptomycine, cette réduction est encore plus marquée pour le P.A.S. et l'association streptomycine-P.A.S.

L'évolution du pourcentage des souches trouvées résistantes aux trois antibiotiques (envisagés séparément) suit une courbe légèrement descendante jusqu'en 1957, suivie d'une remontée tout aussi progressive et régulière, difficilement interprétable. En tous cas les chiffres restent faibles et ceci ne veut pas dire que ces souches soient insensibles à l'association des trois médicaments.

B) Sensibilité des souches isolées au cours de tuberculoses pulmonaires tertiaires débutantes et non encore traitées.

Le Tableau 4 indique la sensibilité initiale des bacilles isolés de l'expectoration de 171 tuberculeux pulmonaires en 1960, 1961, 1962. Tous ces sujets n'avaient été que très peu ou pas traités avant leur entrée. La sensibilité est indiquée pour la streptomycine, l'isoniazide et le P.A.S. en microgrammes par millilitre. Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de souches et les autres le pourcentage calculé pour les 171 souches ou pour chaque année.

Durant les trois années envisagées on a trouvé au total 15 souches d'emblée résistantes à un antibiotique au moins, soit 8,7 %. Cette résistance s'est manifestée 6 fois à 10 microgrammes de streptomycine, 6 fois à 1 microgramme d'isoniazide et 8 fois à

TABLEAU IV

	STREPTOMYCINE				ISONIAZIDE					P.A.S.			
	—				—					—			
mcg/ml	1	5	10		0,05	0,1	0,5	1		1	5	10	
1960 (56)	(35) 62,5	(18) 32,1	(1) 1,7	(2) 3,4	(9) 16,2	(14) 25	(28) 50	(2) 3,4	(3) 5,3	(30) 53,5	(22) 39,2	(1) 1,7	(3) 5,3
1961 (72)	(51) 70,8	(18) 25	—	(3) 4,1	(20) 27,7	(33) 45,8	(14) 19,4	(1) 1,3	(3) 4,1	(42) 58,3	(27) 37,5	(2) 2,7	(1) 1,3
1962 (43)	(36) 86	(4) 9,3	(2) 4,6	(1) 2,3	(15) 34	(14) 39	(14) 33	—	—	(31) 72	(7) 16,5	(1) 2,3	(4) 9,3
Total (171)	(122) 71,4	(40) 23,5	(3) 1,7	(6) 3,5	(44) 25,6	(61) 35,6	(56) 32,7	(3) 1,7	(6) 3,5	(103) 60,2	(56) 32,7	(4) 2,3	(8) 6,7

10 microgrammes de P.A.S. Ce dernier chiffre peut paraître un peu excessif, surtout si on le compare avec les résultats d'autres publications ; la technique utilisée et les critères adoptés ont conduit à classer comme résistantes au P.A.S. des souches qui ne l'étaient que partiellement.

Du point de vue qualitatif on note : 1 cas de résistance à la streptomycine seule, 3 cas à l'isoniazide seul et 6 au P.A.S. seul. 3 souches étaient résistantes à la fois à la streptomycine et à l'isoniazide et 2 à la streptomycine et au P.A.S.

Si l'on ne tient pas compte des 6 souches insensibles au P.A.S., le pourcentage de résistances primaires retombe à 5,2 %.

En ce qui concerne les souches à sensibilité diminuées sans pour autant avoir dépassé la zone d'inhibition limite nous trouvons 1,7 %, 1,7 % et 2,3 % respectivement pour la streptomycine, l'isoniazide et le P.A.S. Si ce déficit partiel de la sensibilité n'a qu'une importance réduite lors de l'emploi d'une association antibiotique double ou triple, il serait en cas d'utilisation d'un seul antibiotique, ou ce qui revient au même, au cas où il se combinerait avec une résistance franche à un autre antibiotique, à l'origine d'une insensibilité totale rapidement installée.

Pour les 15 sujets porteurs de souches résistantes on n'a pu chercher avec certitude les sources de contamination et l'origine de la résistance initiale. Plusieurs de ces malades étaient des Nord-Africains. Le frère de l'un d'eux était, semble-t-il traité pour tuberculose pulmonaire. Un autre, qui portait des bacilles résistants à l'isoniazide et à la streptomycine, avait été en réalité traité deux ans auparavant pour une adénite tuberculeuse et avait reçu streptomycine et isoniazide. Ce n'est du reste pas parce qu'on n'a pas retrouvé de source de contamination pour la majorité des cas que l'on est autorisé à invoquer une réinfection endogène par bacilles résistants ayant survécus à une tuberculose primo-secondaire antérieure. Jusqu'à présent, tous les auteurs qui ont eu la possibilité de rechercher des sources de contagé, en ont trouvé dans une proportion notable de cas (THIBIER et CANETTI) avec en tête les contagés familiaux, (et les contagés professionnels pour les sujets exposés). C'est même la résistance des bacilles qui fait la preuve de l'origine exogène puisque, pour une large part, les sujets ont dépassé un âge leur permettant d'avoir été primo-infectés à une époque où les bacilles résistants étaient déjà répandus ; ceci est tout particulièrement vraisemblable pour les 6 cas résistants à l'isoniazide. Mais il n'en sera pas obligatoirement de même dans l'avenir. Certains auteurs ont attiré l'attention sur ce fait. KREIS

B. (72) pense pouvoir expliquer ainsi la fréquence particulière des résistances primitives rencontrées chez les étudiants : les primo-infections à bacilles résistants, ne sont pas identifiées comme telles, soit parce qu'elles ne s'accompagnent pas d'élimination de bacilles, soit parce qu'il s'agit de simples virages de l'allergie. Mais elles peuvent évoluer par la suite, donnant des tuberculoses tertiaires. RALEIGH (cité par KREIS) a pu ainsi estimer qu'il existe actuellement aux Etats-Unis 7 millions d'individus hébergeant des bacilles résistants, mais non malades. Cet immense réservoir constitue le risque majeur pour les années à venir si, dès maintenant, des mesures efficaces ne sont pas prises pour s'y opposer.

Nous avons cherché à savoir, enfin, quelle était l'incidence de cette résistance initiale sur l'évolution clinique. De telles recherches sont toujours difficiles et les appréciations soumises à un élément subjectif important ; les sujets quittent le service hospitalier avant leur guérison complète, après avoir été soumis à des thérapeutiques multiples et, le plus fréquemment à une association antibiotique triple dès leur entrée. On n'a pas retenu de ce fait, les résistances uniques au P.A.S. d'autant plus que l'appréciation de cette résistance peut être contestée.

Trois souches étaient résistantes à l'isoniazide seul : dans deux cas on a obtenu une amélioration considérable par le traitement antibiotique associé ; l'un, en particulier, reçut de grosses doses de streptomycine et de P.A.S. Chez le troisième, on nota une amélioration un peu moins importante.

Le malade dont les bacilles étaient résistants à la streptomycine seule a été traité par l'association isoniazide-P.A.S.-éthionamide avec de très bons résultats.

Les deux sujets résistant à la fois à la streptomycine et au P.A.S. furent rapidement traités par collapsothérapie gazeuse.

Trois autres sujets enfin, étaient porteurs de germes résistants à la fois à l'isoniazide et à la streptomycine ; en général, une fois l'insensibilité connue, d'autres antibiotiques furent utilisés avec succès.

On ne peut pourtant pas déduire de ceci que la résistance primitive en matière de tuberculose pulmonaire tertiaire est un facteur négligeable de pronostic. En effet le nombre de cas observés ici est trop restreint et surtout on n'a pu suivre ces malades

assez longtemps pour apprécier la qualité définitive du résultat. On peut citer à ce propos une étude de ROCHER et VIALIER J. (99) concernant l'évolution de 75 tuberculeuses entrées en sanatorium et suivies pendant plus de deux ans. Six de ces malades éliminaient des bacilles résistants, à l'entrée (8 %). Remarquons, en passant, qu'il s'agit de résistance à l'entrée en sanatorium et pas de résistances initiales au sens strict. Il est tout de même intéressant de considérer l'évolution de telles malades car les observations s'étendant sur un tel intervalle de temps sont rares. Les auteurs ont comparé les résultats obtenus dans les deux groupes; au total il y eut 9 résultats incomplets ou mauvais (1 rechute), soit 12 % environ, avec huit évolutions défavorables pour le groupe « sensible » et une pour le groupe « résistant ». Le facteur principal d'échec s'est révélé être le facteur anatomique, consécutif souvent à une ignorance de la maladie pendant plusieurs années; vient ensuite la résistance à l'isonazide; le sujet qui a donné le résultat le plus mauvais (rechute) réunissait les deux. Enfin on trouve les causes générales (diabète, multiparité, etc...). Une deuxième malade qui portait des bacilles isoniazido-résistants a néanmoins évolué favorablement avec un traitement classique (négativation de l'expectoration et fermeture de la cavité en temps convenable) mais les auteurs voient là un effet du repos prolongé et l'évolution n'aurait probablement pas été aussi satisfaisante avec un traitement ambulatoire.

Nous avons vu qu'il est difficile de comparer les résultats des différents travaux entre eux. En matière de résistances primitives la question se complique encore car personne n'est d'accord sur la définition du « malade non traité » : certains admettent que l'on peut considérer comme tel un sujet ayant subi un mois de traitement, d'autres exigent moins de huit jours. De plus, quand on connaît la générosité avec laquelle sont prescrits des traitements à base de streptomycine et même d'I.N.H. — parfois assez longtemps — il est hasardeux d'affirmer qu'un sujet n'a jamais reçu l'un de ces deux médicaments. Ceci restreint considérablement la portée de tableaux récapitulatifs comprenant des statistiques établis dans des pays différents, par des auteurs différents (BOGEN, MEISSNER). Il faut, si l'on veut répondre à la question essentielle, de l'augmentation des pourcentages de résistances d'emblée, ne tenir compte que de travaux superposables, étudiant année par année cette fréquence, dans le même milieu social avec

une technique identique. Nous avons cité au chapitre I, quelques observations correspondant à cette définition. Elles sont encore assez peu nombreuses mais la plupart concluent à l'augmentation au moins en ce qui concerne l'isoniazide : les chiffres ne sont pas concordants — et il ne faut pas chercher à les comparer — mais ils accusent des évolutions parallèles. L'accroissement des résistances primaires semble donc de moins en moins contestable. Il n'apparaît pas dans la statistique que nous publions, si on la compare à des résultats antérieurs, mais ces travaux ne sont pas entièrement superposables car ils ne portent pas sur des échantillons strictement semblables : POUGEARD-DULIMBERT 8 % en 1959, ROCHER et VIALIER 9,8 % en 1960, et 8,7 % ici.

En conclusion, afin d'apprécier l'incidence de la résistance primaire on peut essayer de comparer sa fréquence avec celle des échecs de toutes causes, dans le traitement des tuberculoses tertiaires débutantes ; ces échecs sont estimés par la plupart des auteurs à moins de 15 %. La résistance initiale pourrait donc, selon KREIS, être tenue pour responsable du tiers au plus de ces échecs si l'on évalue sa propre fréquence à 5 % (ce qui est notre cas en éliminant les souches mono-résistantes au P.A.S.). Or, ROCHER et VIALIER ont eu seulement 1 échec sur 9 (11 %) incontestablement dû à la résistance des bacilles, et il ne s'agissait pas — loin de là — de tuberculoses initiales. Il ne semble donc pas, pour l'instant, que le phénomène ait atteint des proportions très alarmantes et la résistance primaire, dans ce domaine, n'a pas pris l'importance qu'elle a ailleurs. Le problème à résoudre ici, est encore le choix d'une thérapeutique judicieuse, guidée par l'antibiogramme, permettant de retarder l'apparition d'une résistance secondaire.

CONCLUSIONS

1. La tuberculose, quelle que soit sa localisation, est traitée, depuis de nombreuses années, par des associations d'antibiotiques comportant en particulier la streptomycine, le P.A.S. et l'isoniazide.

Des sujets traités, on isole un nombre considérable de souches résistantes à l'un ou à plusieurs de ces antibiotiques.

Nous avons voulu rechercher quelle avait été au cours des trois dernières années, la fréquence des souches initialement résistantes — c'est-à-dire avant tout traitement — dans les primo-infections, les méningites tuberculeuses et les tuberculoses pulmonaires tertiaires.

2. La sensibilité de toutes les souches étudiées a été recherchée par la méthode indirecte de titrage d'une souche isolée sur milieu solide. Après repiquage intermédiaire en milieu liquide de DUBOS, la souche a été ensemencée en milieu de YOUNG-SÉRUM de cheval, dans des séries de tubes contenant l'antibiotique à des concentrations croissantes, ainsi que dans des tubes témoins sans antibiotique.

On a considéré d'une part, les souches résistantes, c'est-à-dire insensibles *in vitro* à 10 microgrammes de streptomycine, 10 microgrammes de P.A.S. et 1 microgramme d'isoniazide. Nous avons pensé que de telles souches échappaient, *in vivo*, à l'action de ces antibiotiques.

On a d'autre part, tenu compte des souches ayant perdu seulement une partie de leur sensibilité initiale, susceptibles d'acquiescer rapidement une insensibilité plus grande mais sur lesquelles un traitement suffisant reste actif momentanément, selon l'association utilisée.

3. Dans le cas des primo-infections, malgré la fréquence des

tuberculeux cracheurs de bacilles résistants, le nombre des souches initialement résistantes est peu élevé (4,85 %). Par contre une proportion importante des souches montre une sensibilité diminuée. L'allure clinique et l'évolution de ces primo-infections à bacilles résistants n'ont pas de caractères particuliers.

4. En ce qui concerne les tuberculoses pulmonaires tertiaires, nous avons étudié un groupe homogène de 171 sujets récemment dépistés, non encore traités. La résistance initiale à un ou à plusieurs des antibiotiques majeurs, a été rencontrée dans 8,7 % des cas et n'a par conséquent pas une incidence clinique trop importante actuellement.

5. Au cours des méningites tuberculeuses, on peut isoler à partir du liquide de première ponction des bacilles résistants. Ces formes sont souvent rapidement mortelles. Dans un certain nombre de cas, cependant, on arrive à obtenir la guérison grâce à la gamme importante d'antibiotiques qui est actuellement à notre disposition.

6. Bien que le nombre des souches initialement résistantes rencontrées jusqu'à présent ne soit pas très considérable, on doit tout mettre en œuvre pour en limiter l'extension ; la pratique systématique d'un examen bactériologique comportant un antibiogramme est formellement indiquée avant la mise en jeu du traitement de tout tuberculeux nouvellement dépisté.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 22 Novembre 1963

Le Doyen,
J.F. CIER

Le Président de la Thèse,
MONNET

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERT. — Etude de la sensibilité aux A.B. des bacilles tuberculeux. Thèse Bordeaux, 1959.
2. AUDRIN J. — Etude de l'activité antituberculeuse de la Kanamycine sur 142 souches de bacilles tuberculeux. Ann. I.P., 1960, **98**, p. 615.
3. BARIETY M., BONNIOT R., BONNAUD G. et SAINT-PAUL M. — Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques chez 146 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage parisien. Rev. Tuberc. Pneumo., 1962, **26**, p. 397.
4. BATTARD C. — Contribution à l'étude de la résistance initiale du B. de Koch aux A.B. antituberculeux majeurs. Thèse Paris, 1960.
5. BECK F. — Infection with drug resistant tubercule. Am. Rev. Tub., 1957, **72**, p. 151.
6. BENDA R., LOTTE Mlle A. et FREY R. — Action de la cyclosérine associée à d'autres AB sur les tuberculoses pulmonaires récentes (étude portant sur 526 malades). Rev. Tub. Pneumo., 1960, **24**, p. 461 à 502, 479 à 486.
7. BENDA R., FRANCHET F., ORINSTEIN E. et DELAVILLE Mlle M.R. — A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les A.B. Rev. Tub. Pneumo., 1961, **25**, p. 430-433.
8. BERNARD E., JARNIOU A.-P., ISRAEL L., ENJALBERT M. et FABRE Mlle Ch. — Résultats comparés de l'isoniazide utilisée à doses différentes (5 et 15 mg par kg de poids). Etude sur 204 tuberculoses adultes. Rev. de Tub. et Pneumo., 1959, **23**, p. 22.
9. BERNARD E., KREISS B. et RIST N. — Etude expérimentale de l'action sur le bacille tuberculeux des médications antibacillaires associées. II^e congrès national de la tuberculose. Masson et Cie, édit., 1953, p. 1.

10. BERNARD E., KREISS B., LIBERT et ABRIE. — Injection de Dihydrostreptomycine espacée un jour sur trois dans le traitement de la tuberculose. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, **61**, p. 901.
11. BERNARD E., NOVION, COLETSOS P. et KREISS B. — Abaissement des risques de streptomycinésistance sous l'action d'un traitement conjugué streptomycine-sulfones. Etude sur 100 tuberculoses pulmonaires. Bull. Acc. Nat. Méd., 1956, **46**, p. 461.
12. BERNARD E., KREISS B. et LE JOUBIOUX E. — Sur les bacilles tuberculeux de faible virulence après traitement à l'I.N.H. Rev. de la Tub., 1955, n° **10** et **11**, p. 111.
13. BERNARD E., KREISS B., VIODOVITCH L. et PRETET S. — Les fluctuations de la résistance des bacilles au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. Soc. Fr. de la Tub., 12.12.59.
14. BERNARD E., PRETET S., ISRAEL L. et WEILL J. — Etude analytique des résultats obtenus par les bactériostatiques dans le traitement de 300 tuberculeux pulmonaires « neufs ». Rev. Tub. Pneumo. 1961, **25**, p. 858-867.
15. BERNARD E. et KREISS B. — Place actuelle des médicaments de relais en pratique phthisiologique. Bull. Soc. Méd. Passy, Fév. 1963.
16. BERTOYE A., VIALIER J. et PERRIN E.-F. — Etude de 200 souches de bacilles de Koch isolées dans les formes gangliopulmonaires de primo-infections tuberculeuses de l'enfant. Sem. des Hôp., 1957, **38**, p. 402 (Ann. Pédiatrie).
18. BRISSAUD H.-E., KAPLAN A.-S., NOUFFLARD H., RAYNAUD J., HANOTEAU J. et PIGNIER J. — Traitement de la tuberculose initiale chez l'enfant. Pédiatrie, 1958, **13**, p. 369.
19. BRISSAUD H.-E. et NOUFFLARD H. — Influence de la résistance des bacilles sur les résultats thérapeutiques dans les méningites tuberculeuses. Pathologie et Biologie, 1960, **8**, p. 1651.
20. BROUET G., MARCHE J., CHEVALIER J., LIOT F., LEMEURE G. et Mme BERGOGNE. — Etude expérimentale et clinique de la Kanamycine dans l'infection tuberculeuse. Rev. de la Tub. et de Pneumo., 1959, **10-11**, p. 949.
21. BROUET G., MARCHE J., RIST N., CHEVALLIER J. et LEMEURE J. — Etude préliminaire de thioniamide de l'acide α -éthylisonicotinique dans la tuberculose pulmonaire.
22. BROUET G. — Intérêt thérapeutique du thioniamide de l'acide α -éthylisonicotinique dans la tuberculose pulmonaire. Ac. Nat. de Méd., 1958, 142, p. 386.

23. BRUN J., VIALIER J. et LAGER (Mlle S.). — Pouvoir bactériostatique vis-à-vis du bacille tuberculeux de sérums sanguins ayant reçus de l'isoniazide, C.R. Soc. Biol., 1954, n° 3-4, p. 359.
24. BRUN J., VIALIER J., KALB J.-C. et POMMATEAU J. — Tuberculose conjugale par bacilles de Koch streptomycino-résistants, Lyon Méd., 11.6.50, p. 381.
25. BRUN J., VIALIER J. et CAYRE R.-M. — Ann. I. P., 1957, 93, p. 127.
26. BURGHARD G. et PATI H. — A propos de contaminations par germes résistants dans la primo-infection tuberculeuse chez l'enfant. 16^e Conf. Internat. Tuberc. Toronto, 1961, I, p. 103.
27. CANETTI G. — Modifications des populations des foyers tuberculeux au cours de la chimiothérapie tuberculeuse. Ann. I.P., 1959, 97, p. 53.
28. CANETTI G. et GROSSET J. — Influence du taux maximum d'isoniazide du sérum sur la structure des souches isoniazido-résistantes apparaissant au cours de l'I.N.H.-thérapie. Revue Tub. et de Pneumo., 1959, 23, p. 778-806.
29. CANETTI G. et GROSSET J. — Teneur des souches sauvages de Mycobactérium en mutants résistants à l'isoniazide et en mutants résistants à la streptomycine. Ann. Inst. Pasteur, 1960, 99.
30. CHAVES A.D., ROBINS A.B., ABELES H., PEIZER L.R., DANGLER G. et WIDELOCK. — Prépondérance des souches de mycobactérium tuberculosis streptomycino et isoniazido-résistantes, Am. Rev. Tub., 1956, 74, p. 293.
31. CHAVES A.D., DANGLER G., ABELES H., ROBINS A.-B. et WIDELOCK D. — Mercease in drug resistant tuberculosis germ. Antibiotis and chimothérapie, 1961, 11, p. 779.
32. CHAVES A.D., DANGLER G., ABELES H., ROBINS A.-B. et WIDELOCK D. — The prevalence of drug resistant strains of mycobacterium tuberculosis isolated from untreated patients in New-York. Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, p. 647-656.
33. CHAVES A.D., DANGLER G., ABELES H., ROBINS A.-B. et WIDELOCK D. — The prevalence of drug resistance among strains of mycobacterium tuberculosis isolated from ambulatory patients in New-York. Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, p. 744-745.
34. CERBON J. — La incidencia de cepas de mycobacterium tuberculosis resistentes a los guimioterapeuticos en pacientes con tuberculosis recién descubierta. Revista mexicana de Tuberculosis, 1957, XVIII, num 3.

35. COLAS A. — Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'éthioniamide. Thèse Médecine Lyon, 1960.
36. COLETSOS P., ORIOU E. et DE REGEL N. — Ann. I.P., 1957, **93**, p. 210.
37. CUMMINGS M. et LIVINGS D.G. — The prevalence streptomycin resistance tubercule bacilli among 5526 patients admitted consecutively to hospital. Am. Rev. Tub., 1954, **70**, p. 637.
38. CUMMINGS M. — Transaction of the 15 th conference on the chemotherapy of tuberculosis, 6.2.56, p. 377.
39. CUREL G. et GUIDI V. — Sulla differente capacita di acquisizione della resistenza alla Kanamycina da parte dell'H 37 RV, dit alcuni ceppi chemioresistenti ad altri, antibie da esso denvate. Arch. Tisiol., 1959, **14**, p. 30.
40. DEBRE R., NOUFFLARD H., BRISSAUD H.-E. et GERBEAUX J. — Tuberculoses primaires de l'enfant due à des bacilles résistants à la streptomycine et à l'I.N.H. Am. Rev. Tub., 1959, **80**, p. 326.
41. DEBRE R., BRISSAUD H.-E. et NOUFFLARD H. — Bacilles résistants à la streptomycine dans les méningites tuberculeuses. Sem. Hôp. Paris, 1952, **40**, p. 1676.
42. DADDI G., CORDA M., GRASSI C. et SACERDOTI C. — L'association Kanamycine et Ethioniamide dans le traitement initial de la tuberculose pulmonaire. Giorn. Ital. della Tuberc., 1959, **13**, p. 267.
43. DEMOULIN L., BRAHY et TEMMERMAN. — A propos de la contamination par BK I N H - résistants. Acta Tub. Belg., 1957, **48**, p. 46.
44. DENHAUT (Mlle G.), VAUZANGES B.-G., POITOUX A. et VIALIER J. — L'examen du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. Journ. Méd. Lyonnaises, 5.5.53.
45. DISSMANN E. et IGLAUER E. — Incidence de la résistance aux AB des bacilles de malades entrants à l'hôpital pour traitements de leur tuberculose. Tuberk. Arzt 1960, **14**, p. 1 à 9.
46. DUROUX A. et COLETSOS P. — Etude clinique et bactériologique de 58 cas de tuberculoses pulmonaires excavées traitées par l'association streptomycine + P.A.S. en perfusion courte. Rev. Tub., 1951, p. 781, n° 15.
47. FOUCHET J., Mme HEIMANN, TEYSSIER L., RIST N., Mme GRUMBACH et LIBERMANN R. — Méningite tuberculeuse à germes résistants d'emblée à l'isoniazide et à la streptomycine. Revue de la Tuberculose 1958, **22**, 490.

48. GANZETTI G.-L., CASALONE G. et MANDLER F. — Tuberculose pulmonaire à mycobactéries résistantes chez des malades dont l'affection vient seulement d'être diagnostiquée et qui n'avaient jamais été traités par des médicaments. Observations faites à la clinique phthisiologique de l'Université de Milan dans la période 1957 à 1960. Schweiz. Z. Tuberk. Pneumonol., 1961, **18**, p. 384-391.
49. GEBALA A. — Recherche sur la résistance des bacilles de Koch du L.C.R. au cours de la méningite tuberculeuse. Pédiatr. Pol., Varsovie, 1956, **31**, p. 307.
50. GERBEAUX J., Mmes BANILAND A., HEBERT-JONAS J. et COUVREUR J. — Premiers essais de traitement de la tuberculose de l'enfant par le thioniamide de l'acide α -éthylisonicotinique. Arch. Fr. de Pédiatrie, 1959, **16**, p. 1236.
51. GERNEZ-RIEUX Sh., TACQUET A. et CHENET C. — Ann. I.P., 1951.
52. GERNEZ-RIEUX Sh., TACQUET, VOISIN, FOURNIER et SERGEANT. — Le problème de l'INH-résistance et ses incidences en thérapeutique phthisiologique. Lille Médical, 1956, **1**, p. 114.
53. GERNEZ-RIEUX Sh. — L'isoniazido-résistance des B. Tuberculeux et ses conséquences. Bruxelles Médical, 1958, **38**, p. 1377.
54. GERNEZ-RIEUX, TACQUET et TISON. — Caractères biologiques des mycobactéries résistantes aux substances antibacillaires responsables de manifestations précoces de tuberculose et de tuberculoses aiguës. Rev. Praticien 1963, **13**, p. 24-33.
55. GERBEAUX J. et MAUD R. — Données relatives aux mesures de lutte antituberculeuse chez l'enfant et l'adolescent en France. Pédiatrie 1962, **XVII**, p. 737-755.
- 55^{bis}. GERBEAUX J., NOUFFLARD - GUY-LOE, ROUCHON M. et LE LIRZIN M. — Primo-infections tuberculeuses de l'enfant à bacilles résistants au cours des années 1957-1960. Rev. Tub. Pneumo., 1962, **26**, p. 434.
56. GOKCE T.I. et ENGEZ H. — Problèmes diagnostiques et biologiques concernant les bacilles tuberculeux isoniazidorésistants. Bull. Inst. Union Tub., 1956, p. 332.
57. GRIFFITH L.J., DIETRICH Jr A.M., DENARO S.A. et WILL F.E. — Altered guineapig response to tubercle bacilli following preor infection with drug resistant bacilli. J. Infect. Dis., 1961, **108**, p. 53.
58. GRUZDEVA N.A. — Rôle des mycobactéries tuberculeuses streptomycino résistantes dans l'épidémiologie de la tuberculose. Probl. Tuberk., 1962, **40**, p. 42 à 46.

59. HAUDUROY P. et WASHMUTH C. — Démonstration directe de l'hétérogénéité des souches de bacilles tuberculeux vis-à-vis de l'isoniazide. *Ann. I.P.*, 1957, **93**, p. 276.
60. HAUDUROY P. et WASHMUTH C. — Diversité de la résistance aux isoniazides des germes contenus dans les souches de mycobactéries. *Bull. Schiv. Akad. Med. Wissensels*, 1957, **13**, p. 535.
61. HENNEBART A. — Tests de sensibilité des bacilles de Kock aux antibiotiques. *Acta Tub. Belg.*, 1958, **49**, p. 311-321.
62. HOBBY G.L. — Résistance primaire aux traitements antituberculeux. *Revue générale I. Am. Rev. Resp. Dis.*, 1962, **86**, p. 839-846.
63. HUGUES N.B., SMIDT L.M. et RICHE J.P. — The metabolism of I.N.H., its implications in therapeutic use 14th conference on chem. of tub., 1955, p. 217.
64. KAPLAN M., STRAUSS P. et FISHGRUND A. — La tuberculose initiale de la première année de la vie. Etude de 35 cas suivis en milieu hospitalier. *Sem. Hôp.*, 1954, **30**, p. 4-103.
65. KAPLAN M. et DOBROWOLSKI B. — Etude des germes isolés de 289 tuberculoses initiales de l'enfant. Fréquence d'isolement. Caractères culturels et biologiques. Résistance aux A.B. *Archiv. françaises de Pédiatrie*, 1960, **27**, p. 605.
66. KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWOLSKI B. — Contagiosité des tuberculeux pulmonaires adultes traités à l'isoniazide. Nouveau contrôle par l'étude de 140 cas de tuberculose initiale de l'enfant observés en 1957 et 1958. *Presse médicale* 1960, **68**, p. 1288-1291.
67. KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWOLSKI B. — La résistance primaire des B. tuberculeux isolés chez l'enfant. *Presse Méd.*, 1962, **70**, p. 2632-2634.
68. KARLSON A.G. et GAINER J.H. — *Am. Rev. Tub.*, 1951, **63**, p. 30.
69. KLEMM E. et MEISSNER G. — Un cas de primo-infection provoquée par des bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide à virulence atténuée. *Beitr. Klin. Tub. Dtsch.*, 1956, **115**, p. 303.
70. KREIS B. et LE JOUBIOUX. — Rapports entre activité catalasique, résistance à l'I.N.H. et pouvoir pathogène des souches isoniazido-résistantes. *Ann. I.P.*, 1957, **92**, p. 1900.
71. KREIS B. — Le degré de la résistance microbienne et sa signification pathologique. *Ann. I.P.*, 1959, **97**, p. 95.
72. KREIS B. — Résistance primitive en tuberculose. *Poumon et Cœur*, 1962, **18**, p. 435-448.

73. LINZ R. — Sensibilité à la streptomycine et à l'isoniazide des bacilles tuberculeux de 1.879 malades. *Acta Tub. Bel.*, 1958, **49**, p. 322.
74. MANTEN A. — Quelques aspects de l'isoniazidorésistance des bacilles tuberculeux. *Bull. Un. Int. Tub.*, 1956, **26**, p. 305.
75. MARTIN M., CUMMING M. et LEVING D.G. — La fréquence des bacilles streptomycinorésistants dans 5.526 cas admis consécutivement à l'hôpital. *Am. Rev. Tub.*, 1954, **70**, p. 637.
76. MEISSNER G. — Signification épidémiologique des bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide. *Beitr. Klin. Tub.*, 1956, **116-2**, p. 125.
77. MEISSNER G. — Primo-infections à bacilles de Koch résistants à l'isoniazide ou à la streptomycine. *Sem. des Hôpit., Path. et Biol.*, 1958, n° **9-10**, p. 699.
78. MEISSNER G. — Primarity resistant myc. tuberculosis in children and adults in 1953-1959. *Tb. Forschungseust und Inst. für Exp. Biol. und Med., Borstel Wien. Z. Inn. Med.* 1960 **41/10**, p. 389-409, tabs 22.
79. MENDALL W., KASSI F. et RUSSEL W.F. — Antimicrobially active concentration in the blood. *Am. Rev. Tub.*, 1956, p. 796, n° 76.
80. MEYER L. et DURAND M. — Fréquence croissante des isoniazidorésistances chez les malades arrivant en sanatorium. *Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, p. 740.
81. MEYER A. et MAGLOIRE. — Les tuberculoses pulmonaires à bacilles isoniazidorésistants avant tout traitement dans un service hospitalier à Paris. 16^e Conf. Internat. de la Tuberc. Toronto, 1961, **1**, p. 106.
82. MITCHELL R.S. — Present day management of tuberculosis. *J. of Chr. Disease*, 156, p. 607.
83. MITCHISON D.A., SELKON J.B. et WERNER A. — Bactériological aspects of a survey on the incidence of drug resistant tubercle bacilli among untreated patients. *Tubercle*, 1957, **38**, p. 85.
84. MOYER R.E. et SCHWARTZ W.B. — Transaction of the 15 th conference on the chemotherapy of tuberculose, 6.2.56, p. 380.
85. MURDOCH J. et GRANT I.Y. — Les tuberculoses pulmonaires dues à des bacilles résistants à la streptomycine et à l'isoniazide. *Lancet*, 1955, n° **6890**, p. 585.
86. NICKEL L. et HOFMANN P. — Essais cliniques de la résistomycine dans le traitement de la tuberculose pumonaire. *Münch Med. Weschr.*, 1960, **102**, p. 649.

87. NOUFFLARD H., DEBRE R. et FOUSSEREAU S. — Sensibilité aux médicaments antituberculeux de souches bacillaires isolées au cours de la tuberculose initiale chez l'enfant. *Presse Méd.*, Fr., 1956, **64**, p. 1791.
88. NOUFFLARD H., GERBEAUSE D. et HEBERT JOUAS (Mme). — Observations relatives à des contaminations humaines par des bacilles résistants à l'isoniazide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1956, n° **21-22-23**, p. 96.
89. OHSATO T. — Some observations on the prevalence of drug resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkak*, 1959, **34**, p. 742-743.
90. PEPYS J., MITCHISON D.A. et KINSLEY B.J. — The prevalence of bacterial resistance to isoniazid and to P.A.S. on patients with acute pulmonary tub. presenting for treatment in East Africa. *Tubercle* 1960, **1**, p. 32.
91. PIERRET R., BRETON A. et GAUDIER R. — Incidences de la résistance aux antibiotiques du bacille de Koch au cours de la primo-infection. *Arc. Fr. Pédiatr.*, 1956, **13**, p. 664.
92. POUGEARD-DULIMBERT G. — Evolution de la sensibilité aux A.B. antituberculeux des souches de *Mycobactérium tuberculosis* de 1953 à 1959. Conséquences dogmatiques et thérapeutiques. Thèse Lyon, 1960.
93. PRICE-EVANS D.A., STOREY P.B., WITTSTADT F.B. et MANLEY K.A. — The determination of the isoniazid inactivator phenotype. *Am. Rev. Tub.*, 1960, **82**, p. 853-861.
94. RIST N. et CROFTON J. — La résistance des bacilles tuberculeux aux médicaments dans les hôpitaux et les sanatoriums. Rapport présenté à la commission des antibiotiques et de la chimiothérapie de l'union internationale contre la tuberculose. *Bull. Un. Int. Tub.*, 30, n° **1**, p. 2.
95. RIST N., GRUMBACH (Mme F.), LIBERMANN E. et LEVADITI J.C. — Le pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide. *Rev. de la Tub.*, 1956, **26**, p. 214.
97. RIST N. et GRUMBACH (Mme F.), LIBERMANN J.-C., MOYEUX M., CALS (Mme S.) et Mlle CLAVEI. — Le thioniamide de l'acide α -éthylisonicotinique. *Rev. de la Tub.*, 1958, p. 278.
98. ROCHER G. et VIALIER J. — Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibacillaires majeurs. *Rev. Tub. Pneumo.*, 1961, **25**, p. 244-262.
99. ROCHER G. et VIALIER J. — Facteurs d'échec de la chimiothérapie de la tuberculose. *Le poumon et le cœur*, 1962, **18**, 1053.

100. SEDALLIAN P., MEGARD M. et GUILLOT M. — Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse. Journées Méd. Lyonn., 1959, **1**, p. 1.
101. SERRE H. — La résistance acquise du mycobactérium tuberculosis à l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Thèse Lyon, 1953.
102. SESTER W., SALOMON A., RIOMANN A.F., CHUBRUFF E. et BERG G.S. — Am. Rev. Tub., 1956, **74**, p. 121.
103. SHOLTEG H. et HEPTTEL H.W. — Tuberkulosart., 1956, n° 7.
104. STEENKEN J. et WOLINSKY E. — The 9 th streptomycin conference of veteran administration. 21.4.50, p. 189.
105. STEENKEN J. et WOLINSKY E. — Am. Rev. Tub., 1951, **63**, p. 30.
106. STOREY P.B. et MAC LEAN R.C. — Transaction of the 15 th conference on the chemotherapy on tuberculosis. 6.2.56, p. 390.
107. TACQUET, VOISIN, FOURNIER et SERGEANT. — Incidence actuelle de la résistance à l'isoniazide et ses conséquences pratiques sur les résultats immédiats et lointains du traitement de la tuberculose 1958, **22**, p. 506.
108. TARNOUSK C.E. — Chimiorésistance et risque d'infection : 2 cas de tuberculose pulmonaire avec résistance primaire. Acta Tub. Scand., 1953, **31**, p. 345.
109. THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.N. — Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités. Rev. Tub. Pneumo 1960, **24**, p. 831-868. (16^e Conf. internation. de la tuber. à Toronto).
110. THOMAS O.F., BORTHWICK W.M., HORNE N.W. et CROFFON J.W. — Infection par des B. résistant aux antibiotiques. Lancet, 26 juin 1954, n° 6826, p. 1308-1310.
111. TODA T. — Etude biologique des bacilles tuberculeux isoniazidorésistants. Bull. Un. Tub., 1956, **26**, p. 284.
112. VAN BENEDEN J., JENNSSEN A., HENNEBERT A., REGINSTER A., DESTESCHE G., PUPONT et REGINSTER-HANEUSE G. — Importance de la résistance des bacilles tuberculeux aux antibiotiques et conséquence éventuelle de celle-ci sur l'épidémiologie. Acta Tub. Belg., 1958, **49**, p. 300.
113. VERAN P., MORGNETEAU C., TRICHEREAU R. et RIST N. — Le thionamide étylisonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaires. Soc. Fr. Tub., 2.5.59.
114. VIALIER J. et AUGAGNEUR (Mlle J.). — Ensemencement des produits pathologiques bacillaires par les Ammoniums quaternaires. C.R. Soc. Biol., 1954, **148**, p. 1423.

115. VIALLIER J. et AUGAGNEUR (Mlle J.). — Traitement par les Ammoniums quaternaires des produits pathologiques pour l'isolement des bacilles tuberculeux. *Ann. Biol. Clin.*, 1956, **14**, p. 722.
116. VIALLIER J., Mme N. BIOT et Mlle J. AUGAGNEUR. — Résultats de l'isolement des bacilles tuberculeux par l'emploi des Ammoniums quaternaires. *Ann. Biol. Clin.*, 1958, p. 505.
117. VIALLIER J. — Apparition tardive de colonies de bacilles tuberculeux sur les milieux ensemencés avec des produits pathologiques traités. *Ann. Biol. Clin.*, 1958, **16**, p. 552 et *Ann. I.P.*, 1957, **93**, p. 410.
118. VIALLIER J. et CAYRE (Mlle R.M.). — Sensibilité comparée aux antibiotiques des souches de bacilles tuberculeux isolés de produits pathologiques traités par culture directe ou après passage sur le cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, p. 688.
119. VIALLIER J. et CAYRE (Mlle R.M.). — Action in vitro sur mycobactérium tuberculosis de l'isoniazide seule ou associée au sulfate de streptomycine. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, p. 1789.
120. VIALLIER J. et CAYRE (Mlle R.M.). — Variabilité de la poly-résistance du bacille de Koch. Sensibilité au sel para-aminosalicylique de l'isoniazide. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, p. 1127.
121. VIALLIER J. — Tuberculoses à bacilles résistants aux antibiotiques. Incidences médico-chirurgicales. Le poumon et le cœur, 1958, **14**, p. 255.
122. VIALLIER J., SERRE H. et CAYRE (Mlle R.M.). — Sensibilité du mycobactérium variété hominis à l'isoniazide. *Ann. I.P.*, 1953, **84**, p. 804.
123. VIALLIER J. — Variation de la sensibilité à la streptomycine et à l'isoniazide des bacilles isolés de méningite tuberculeuse en 1950 et 1956. *Rev. de la tub.*, 1957, **21**, p. 297.
124. VIALLIER J. et CAYRE (Mlle R.M.). — Sur la sensibilité à l'isoniazide de 189 souches de mycobactérium tuberculosis. *C.R. Soc. Biol.*, 1957, **11**, p. 19.
125. VIALLIER J., CAYRE (Mlle R.M.) et BIOT (Mme N.). — Sensibilité et résistance du bacille tuberculeux à la Cyclosérine. *Ann. I.P.*, 1957, **93**, p. 127.
126. VIALLIER J. et CAYRE (Mlle R.M.). — Bacilles tuberculeux résistants à la Cyclosérine. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **63**, p. 676.
127. VIALLIER J., CAYRE (Mlle R.M.) et AUGAGNEUR (Mlle J.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1962, **20**, p. 143.

- 127^{bis}. VIALIER, DESPIERRES, BONNET, CHATELAIN et AUGAGNEUR (Mlle J.). — Etude de la résistance aux antibiotiques antituberculeux majeurs des bacilles isolés de 171 malades nouvellement admis dans un service hospitalier de 1960 à 1962. Sem. des Hôp. 1963 (à paraître).
128. VIDAL J., GUIN J.J. et MARTY J.C. — Les possibilités réelles d'un traitement antibiotique correctement conduit dans la tuberculose pulmonaire. Rev. Tub. Pneumo., 1960, **24**, p. 668.
129. VISTANEM S. et RAUNIO D. — The prevalence of drug resistant tubercle bacilli. Acta. Tuberc. Pneumo. Scand., 1962, **41**, p. 227-236.
130. WILKING V.N., NEMIR, LINCOLN et MARTIN. — Apparition des B. tuberculeux streptomycino-résistants chez l'enfant tuberculeux. Am. Rev. Tub., 1952, **66**, p. 63.
131. YOUNG G. et YOUNG A. — Am. Rev. Tub. 1951, **63**, p. 25.
132. ZITRIN C.M. et LINCOLN E.M. — Initial tuberculosis infection due to drug resistant organisms. J. Pediat., 1961, **58**, p. 219-225.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER. — Les contaminations et surinfections par bacilles résistants aux antibiotiques	19
Notions historiques	19
CHAPITRE II. — Considérations techniques concernant le titrage de la sensibilité aux antibiotiques et interprétations des résultats ..	31
CHAPITRE III. — Sensibilité aux antibiotiques des bacilles tuberculeux isolés de primo-infections et de méningites tuberculeuses	41
CHAPITRE IV. — Sensibilité aux antibiotiques des bacilles isolés des tuberculoses pulmonaires tertiaires	51
CONCLUSIONS ..	59
BIBLIOGRAPHIE	61
